

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Chemie
Studijní obor: Medicinální chemie



Terézia Morávková

Enantioselektivní syntéza aktinofuranonového fragmentu
Enantioselective synthesis of an actinofuranone fragment

Bakalářská práce

Vedoucí závěrečné práce/Školitel: Prof. RNDr. Martin Katora, CSc.

Praha, 2018

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 28. srpna 2018

Podpis

Abstrakt

Tato bakalářská práce se zabývá novým postupem pro přípravu nenasyceného fragmentu aktinofuranonu JBIR-108, který byl izolován z aktinobakterie *Streptomyces gramineu*. Tento exotoxin vykazuje cytotoxickou aktivitu proti některým druhům rakovinových buněk. Ačkoliv syntéza tohoto aktinofuranonu byla již publikována v předešlých letech skupinou T. Doia,¹ tato práce přináší novou metodu přípravy fragmentu C7-C18. Klíčovými kroky této syntézy je krotylace, zkřížená metateze a Suzukiho cross-coupling.

Klíčová slova: *krotylace, přírodní látky, aktinofuranonový fragment, Suzukiho cross-coupling, asymetrická syntéza*

Abstract

This bachelor thesis is focused on the new preparation procedure of the unsaturated actinofuranone fragment JBIR-108 which was isolated from actinobacteria *Streptomyces gramineu*. This exotoxin appears to be cytotoxic to some types of cancer cells. Although the synthesis of this actinofuranone has already been published by the group of T. Doi,¹ this work brings a new method for the preparation of fragment C7-C18. The key steps for this synthesis are crotylation reaction, cross metathesis and Suzuki cross-coupling.

Key words: *crotylation, natural compound, actinofuranone fragment, Suzuki cross-coupling, asymmetric synthesis*

Obsah

Použité zkratky	6
1. Úvod	8
2. Cíle práce	9
3. Současný stav poznání	10
3.1 Katalytická enantioselektivní krotylace	10
3.2 Enantioselektivní allylace katalyzované Lewisovými kyselinami	13
3.2.1 Enantioselektivní allylace katalyzované Lewisovými bázemi	13
3.3 Cross-couplingové reakce	17
3.3.1 Cross-couplingové reakce vedoucí k dienům	22
3.4 JBIR-108	24
4. Výsledky a diskuse	26
4.1 Racemická krotylační reakce	27
4.2 Pokus o racemickou syntézu sloučeniny 42	27
4.3 Racemická syntéza s ochráněnými alkoholy	28
4.3.1 Syntéza větve A	30
4.3.2 Syntéza větve B	33
4.3.3 Suzukiho cross-coupling	33
4.3.4 Deprotekce hydroxylových skupin	34
5. Experimentální část	36
5.1 Obecné postupy a chemikálie	36
5.2 Syntéza prekurzorů aktinofuranonu	37
6. Závěr	43
7. Poděkování	44
8. Odkazy	45

Použité zkratky

Ac	acetyl
BINOL	1,1'-bi-2-naftol
CBS	Corey-Bakshi-Shibata
Cp	cyklopentadienyl
d	dublet
DCM	dichlormethan
DIBAL	diisobutylaluminium hydrid
DMAP	4-(dimethylamino)pyridin
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
ekv.	ekvivalent
er	enantiomerní poměr
ESI	ionizace elektrosprejem
Et	ethyl
hex	hexan
h	hodina
HG II	Hoveydův-Grubbsův katalyzátor druhé generace
HMPA	hexamethylfosfortriamid
HPLC	vysokoúčinná kapalinová chromatografie
HRMS	hmotnostní spektroskopie s vysokým rozlišením
IC	inhibiční koncetrace
<i>i</i> -Pr ₂ NEt	<i>N,N</i> -diisopropylethylamin
IR	infračervená spektroskopie (Infrared Spectroscopy)
<i>J</i>	interační konstanta
kat.	katalyzátor
LB	Lewisova báze
LK	Lewisova kyselina
l.t.	laboratorní teplota
m	multiplet
Me	methyl
min	minuta
NMR	nukleární magnetická resonance

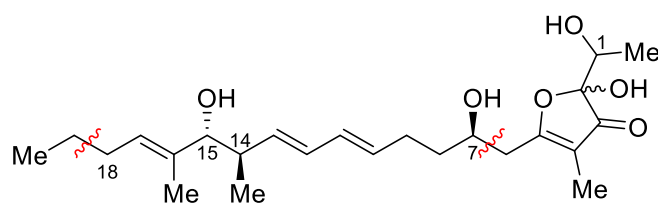
PEPPSI	angl. P yridine- E nhanced P recatalyst P reparation, S tabilization and I nitiation
Ph	fenyl
q	kvartet
R _f	retenční faktor
s	singlet
t	triplet
TBDPS	<i>tert</i> -butyldifenylsilyl
THF	tetrahydrofuran
TLC	chromatografie na tenké vrstvě
UV	ultrafialové záření
δ	chemický posun

1. Úvod

Asymetrická reakce je taková, při níž v molekule vzniká jedno či více center chiralidy a produkt je stereoisomericky (enantiomerně či diastereomerně) obohacen. Vzhledem k tomu, že enantiomery či diastereoisomery mívají různé vlastnosti je tato forma syntézy klíčem k moderní chemii a je velmi důležitá obzvláště v odvětví farmacie a v neposlední řadě i při syntéze přírodních látek.

Enantioselektivní allylace resp. krotylace je v poslední době jednou z poměrně hojně používaných syntetických metod pro přípravu sloučenin s definovanou stereochemií a produkty této reakce se často využívají v totálních syntézách přírodních látek. Vzhledem k tomu, že enantiomerně čistá činidla mohou být finančně nákladná, představují enantioselektivní reakce s katalytickým množstvím enantiomerně čisté komponenty zajímavou alternativu. Jednou z možností je použití organokatalytických metod pro allylační resp. krotylační reakce. Zatímco katalytické enantioselektivní allylace bývají v syntézách přírodních látek poměrně často používány, krotylační reakce jsou doposud relativně neprozkoumané téma.

Exotoxin JBIR-108, který má cytotoxické účinky proti některým rakovinovým buňkám, byl izolován z bakterie *Streptomyces gamineus*. Úplné určení struktury a syntéza tohoto aktinofuranonu byla publikována K. Shin-Yem a T. Doiem v roce 2015.¹ JBIR-108 je lineární molekula nesoucí furanonový kruh a obsahuje čtyři centra chiralidy. V přírodě se vyskytuje ve dvou diastereoisomerech lišících se konfigurací na uhlíku 1 (1*R*,7*R*, 14*R*, 15*R* a 1*S*,7*R*, 14*R*, 15*R*). Během této bakalářské práce byla zkoumána syntéza fragmentu C7-C18.



Obrázek 1. Struktura látky JBIR-108.

2. Cíle práce

Cíle mé bakalářské práce jsou následující:

1. Prozkoumat a optimalizovat reakce vedoucí k racemické syntéze a aktinofuranonového fragmentu.
2. Prozkoumání asymetrických krotylačních reakcí v prvním kroku syntézy a následná enantiosektivní syntéza aktinofuranového fragmentu podle postupů v již prozkoumané racemické přípravě.

3. Současný stav poznání

3.1 Katalytická enantioselektivní krotylace

Požadavek na vývoj nových enantioselektivních reakcí se stále zvyšuje ve všech oblastech syntetické chemie. Zejména se jedná o oblast medicínální a farmaceutické chemie, ale zvýšený zájem je možné pozorovat i v dalších oblastech souvisejících s chemií, jako je například agrochemie nebo potravinářství. Důraz je kladen zejména na katalytické enantioselektivní reakce, které vyžadují pouze malé množství chirálního katalyzátoru. Provádění reakcí za katalytických enantioselektivních podmínek nám kromě vysoké asymetrické indukce a čistoty produktů umožní provádět reakci za mírnějších podmínek. Zde zmíněné klady katalyticky prováděných reakcí přináší nejen ekonomické benefity, ale jsou i šetrnější k životnímu prostředí. V tomto ohledu je pozornost zaměřena na použití organokatalyzátorů, tj. na použití katalytického množství relativně jednoduchých chirálních organických molekul s nízkou molekulární hmotností místo pravděpodobně toxických komplexů s přechodnými kovy.²

Allylace resp. krotylace je velmi důležitá reakce v organické syntéze, která vede k tvorbě nové vazby mezi dvěma atomy uhlíku.

Allylace (Schéma 1) je adice allylových derivátů na elektrofil. V případě adice na aldehyd se v nově vzniklé molekule vytvoří jedno chirální uhlíkové centrum.

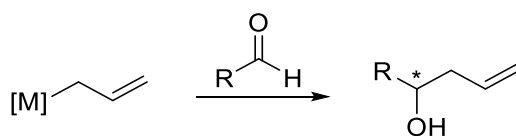


Schéma 1. Obecné schéma allylace aldehydů.

Krotylová skupina, $RCH_2CH=CHCH_3$, je funkční skupina, která může existovat ve dvou stereoizomerních formách a může tudíž zaujímat buď *cis* (*Z*), nebo *trans* (*E*) konfiguraci. Krotylace může probíhat buď na α -, nebo γ -atomu uhlíku. Ze syntetického hlediska je zajímavá právě γ -adice nukleofilních krotylderivátů ($[M]CH_2CH=CHCH_3$) na elektrofil, kdy dochází ke vzniku sousedících center chiralit (Schéma 2). Typickým příkladem je krotylace aldehydů poskytující příslušný alkohol s dvěma centry chiralit. V závislosti na konfiguraci dvojné vazby v krotylovém uspořádání a reakčních podmínkách může dojít ke vzniku *syn* nebo *anti* alkoholu nebo k jejich směsi.

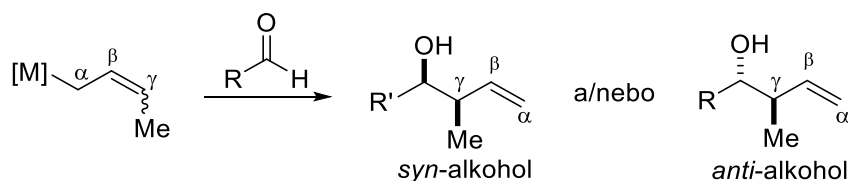


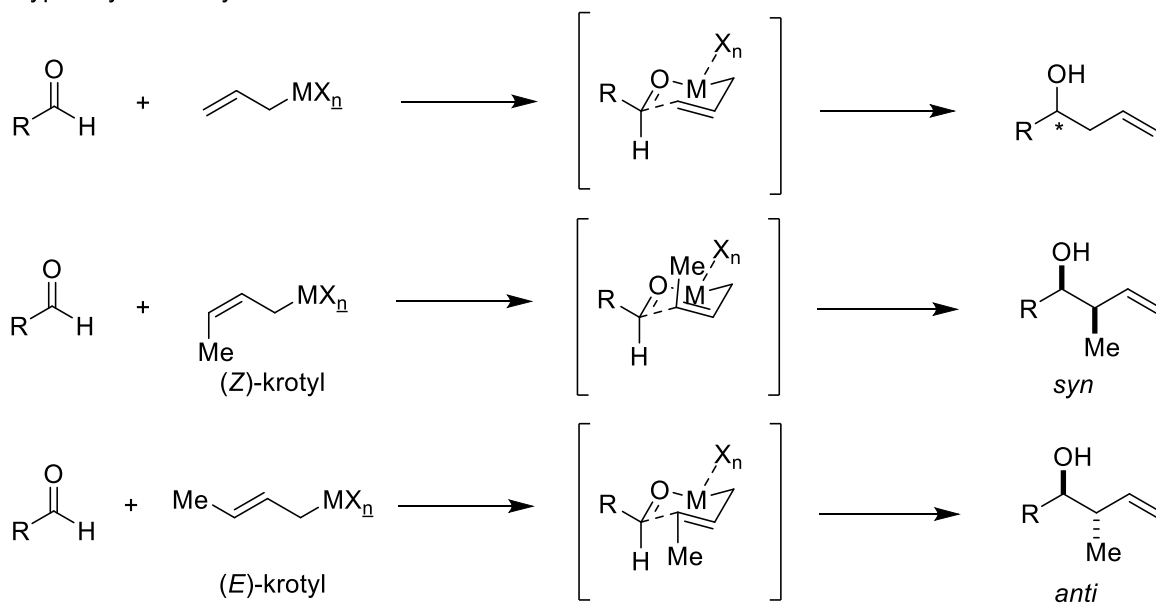
Schéma 2. Obecné schéma krotylace aldehydů.

Vzhledem k podobnému průběhu allylačních a krotylačních reakcí a mnohem menšímu množství publikovaných článků zabývajících se problematikou krotylace se budu často odkazovat právě na mnohem lépe popsané allylace. Podle Denmarka můžeme krotylaci i allylaci rozdělit do tří hlavních kategorií podle průběhu reakce (Schéma 3).³

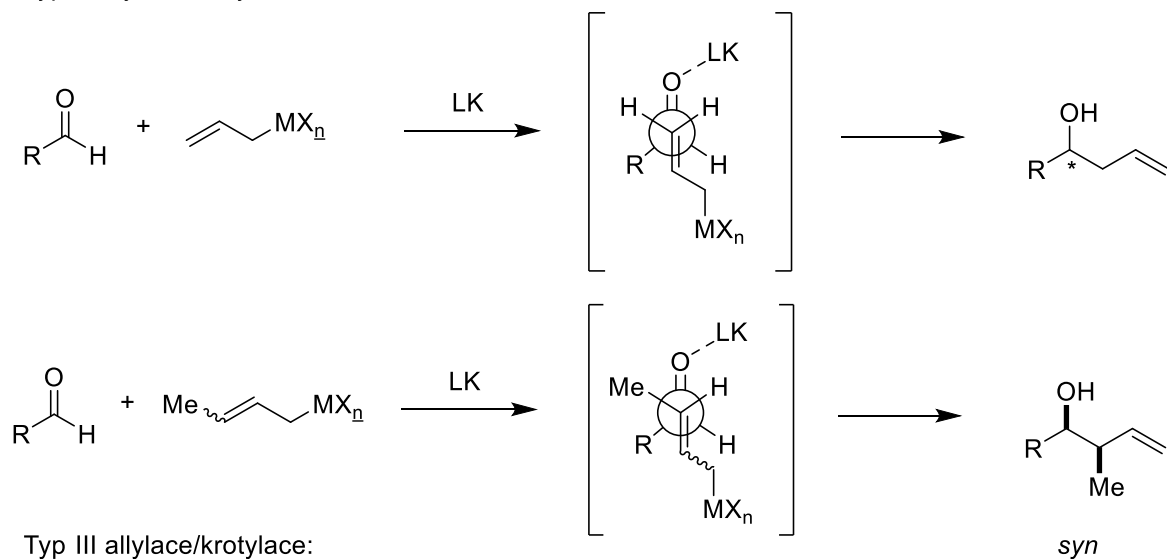
V první řadě je důležité zmínit reakční typ I, na jehož výzkum je poslední dobou kladen velký důraz. Přestože se nejčastěji jedná o adici allyl/krotylsilánů za katalýzy chirálních Lewisových bází (LB), reakce může probíhat i s allyl/krotylorganostannany či allyl/krotylorganoborany. Tento reakční typ probíhá přes židličkový transitní stav a jeho *syn/anti* diastereoselektivita se odráží v *Z/E* geometrii dvojné vazby výchozího krotylvého činidla. Konfigurace výsledného alkoholu může být dále také ovlivněna chirálním katalyzátorem. Krotylace uskutečněná adicí krotylvých organokovových činidel na bázi křemíku, cínu nebo bóru na karbonylovou sloučeninu za pomoci katalýzy Lewisových kyselin (LK) se označují jako reakční typ II.⁴ Jejich průběh probíhá přes otevřený transitní stav a jsou *syn*-selektivní nezávisle na konfiguraci dvojné vazby výchozího krotylačního činidla. Posledním typem krotylační reakce je adice krotylačních organokovových činidel na bázi chromu, zinku a india, které jsou generovány *in situ* z příslušných krotyl halogenidů. Reakce probíhají přes židličkový transitní stav a jsou *anti*-selektivní, nezávisle na počáteční geometrii dvojné vazby (reakční typ III).

Produktem při krotylaci i allylaci je homoallylový alkohol s terminální dvojnou vazbou, která nám umožňuje další funkcionalizaci například pomocí epoxidace, křížové metateze s alkeny, hydroborace, Heckovy reakce, ozonolýze a podobně. Díky tomu je allylace (krotylace) velmi důležitou reakcí v organické syntéze.

Typ I allylace/krotylace:



Typ II allylace/krotylace:



Typ III allylace/krotylace:

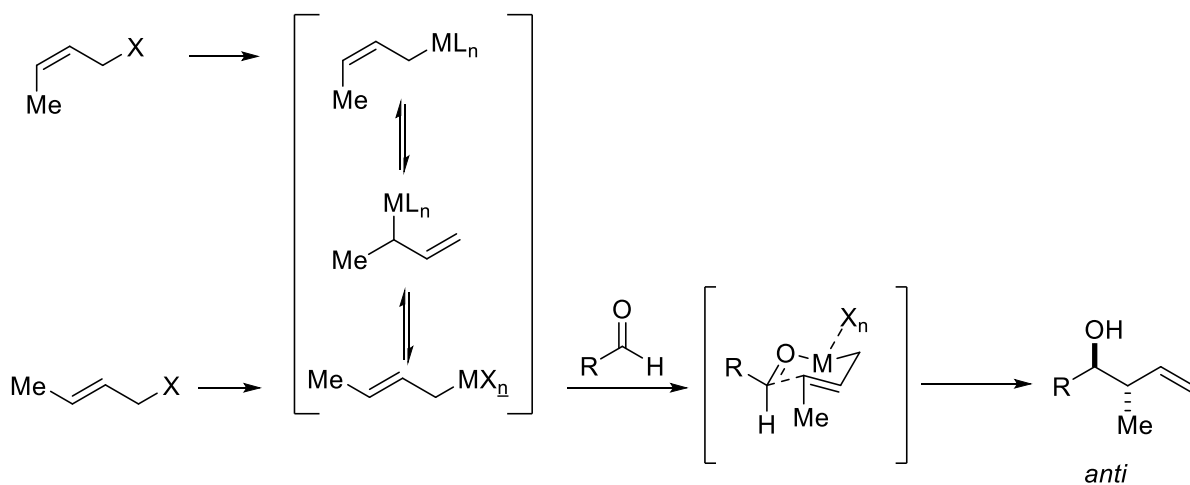
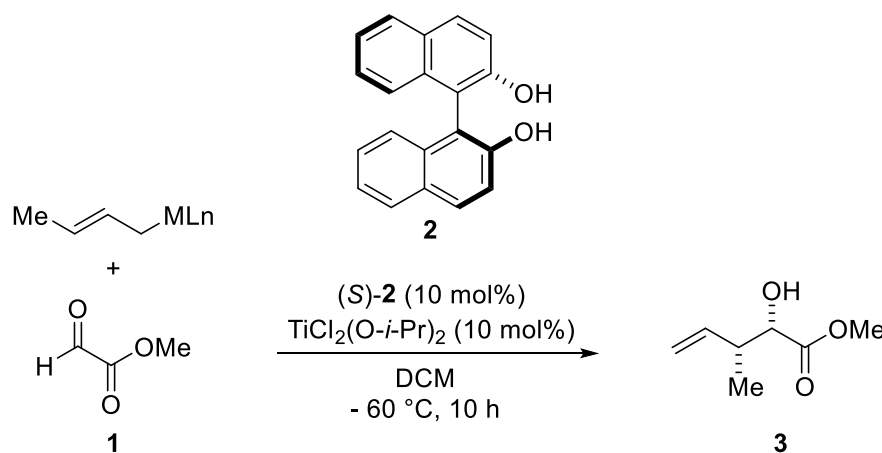


Schéma 3. Tři možné typy průběhu katalytické enantioselektivní allylace resp. krotylace.

3.2 Enantioselektivní allylace katalyzované Lewisovými kyselinami

Většina allylačních reakcí katalyzovaných chirálními Lewisovými kyselinami je založena na adici allylsilanů či allylstannanů na aldehydy. Lewisova kyselina při těchto reakcích slouží k aktivaci karbonylové skupiny aldehydu vůči nukleofilnímu ataku a také pro řízení stereoselektivity reakce. K nejvýznamnějším Lewisovým kyselinám, které jsou používány jako katalyzátory, patří komplexy tvořené směsí titaničitých solí a 1,1'-bi-2-naftolu (BINOL, **2**), poprvé publikované K. Mikamim,⁵ a jejich následné modifikace.

Tabulka 1. Krotylace katalyzovaná Lewisovou kyselinou.



Reakce	Krotylační činidlo: MLn	Výtěžek (%) ^a	<i>syn/anti</i>	<i>er</i>
1	SiMe_3	48	83/17	80/32
2	SnBu_3	53	75/25	84/46

^a Izolovaný výtěžek.

3.2.1 Enantioselektivní allylace katalyzované Lewisovými bázemi

Křemík, pokud se nachází v přítomnosti donoru elektronů (Lewisova báze), může na rozdíl od uhlíku vytvořit více než čtyři vazby. Takto elektronově obohacený křemík může být pěti- nebo šestinásobně koordinován.⁶ Hypervalence je umožněna účastí d orbitalů. Pětinásobně koordinovaný křemík je sp^3d hybridizován a šestinásobně koordinovaný křemík je sp^3d^2 hybridizován. Díky snížení s-charakteru dochází k zvýšení celkové Lewisovské kyselosti, a tudíž i k možnosti komplexu koordinovat se na aldehyd.⁷ Reakce komplexu složeného ze tří komponent: krotylačního činidla, aldehydu a chirální Lewisovy báze (LB), probíhá přes cyklický transitní stav, v němž dochází také k přenosu relativní stereochemické informace.³

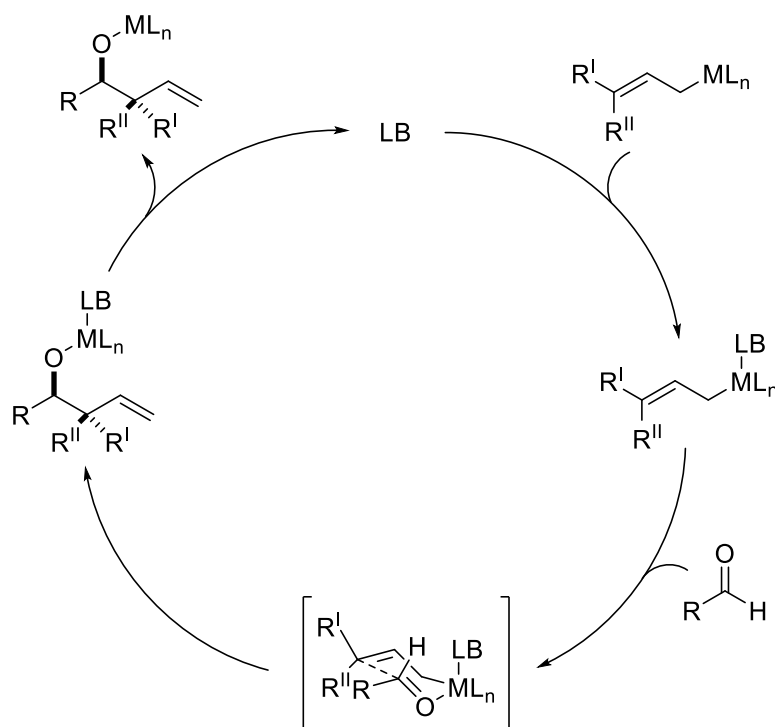


Schéma 4. Průběh krotylace katalyzované Lewisovskými bázemi.

Použití silných donorů elektronů při allylaci bylo poprvé uskutečněno v roce 1989 H. Sakuraiem, který publikoval adici trifluorsilanu uskutečněnou pomocí fluoridových iontů fluoridu cesného.⁸ Následně S. Kobayashi popsal reakci allyltrichlorsilanu s aldehydy v dimethylformanidu (DMF). V této reakci měl DMF funkci nejen rozpouštědla, ale i Lewisovy báze.⁹

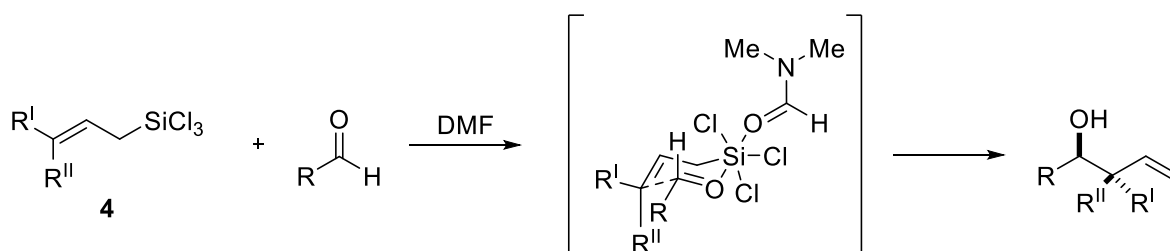
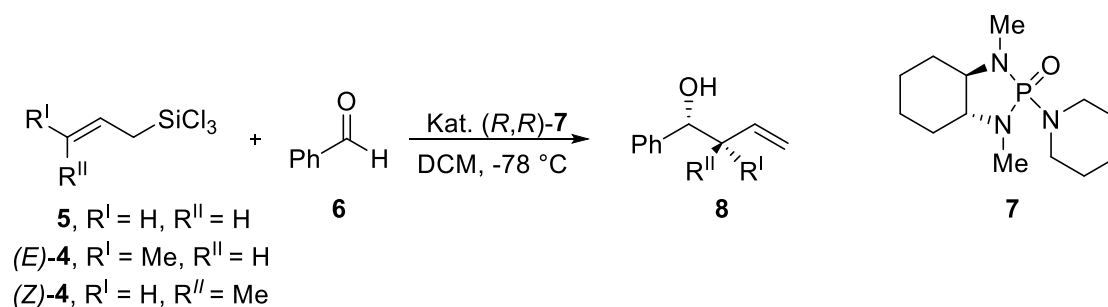


Schéma 5. Reakce allyltrichlorsilanu s aldehydem v DMF.

Použití chirálních Lewisovýchází pro asymetrickou allylaci a krotylaci bylo poprvé publikováno Denmarkem v roce 1994.¹⁰ Adice allyltrichlorsilanů na benzaldehyd byla v tomto případě provedena se stechiometrickým množstvím chirálního fosforamidu **7**. Reakce probíhaly s poměrně dobrými výtěžky (80 %), ale pouze s průměrným enantiomerním přebytkem (er = 80/20).

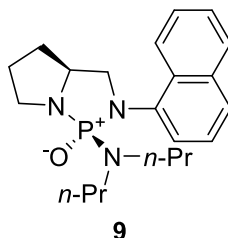
Tabulka 2. Enantioselektivní krotylace katalyzovaná chirálním fosforamidem.



Reakce	Silan	Kat. (R,R)-7 (ekv.)	Výtěžek (%) ^a	anti/syn	er
1	5	1,0	80	—	80/20
2	(E)-4	1,0	68	98/2	83/17
3	(Z)-4	1,0	72	2/98	80/20
4	5	0,1	40	—	76,5/23,5

^a Izolovaný výtěžek.

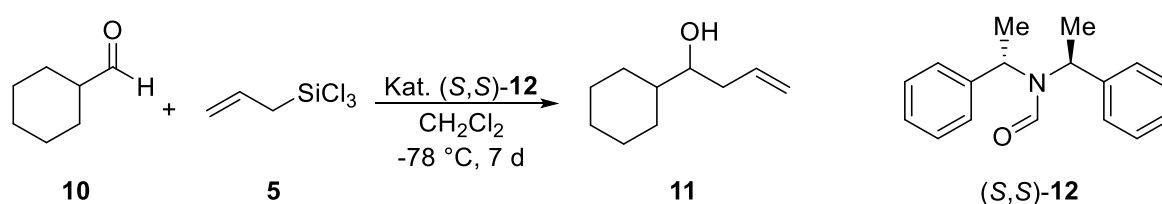
Vývoj dalších fosforamidů pro enantioselektivní allylaci byl publikován například K. Isekim, který použil fosforamidové deriváty (*S*)-prolinu. Nejlepší výsledky vykazoval katalyzátor (**9**) (výtěžek reakce 80 %, er 7.5/92.5).¹¹



Obrázek 2. K. Isekiho fosforamidový derivát (*S*)-prolinu.

Na základě Kobayashiho objevu enantioselektivní allylace pomocí DMF byly pro zvýšení enantioselektivity zkoumány chirální analoga dimethylformamidu opět K. Isekim. Nejlepších výsledků při pouze katalytickém přidání sloučeniny (*S,S*)-**12** (Tabulka 3) bylo dosaženo, pokud byl do reakční směsi přidán 1 ekvivalent hexamethylfosfortriamidu (HMPA) s 20 mol% katalyzátoru (*S,S*)-**12** a reakce byla ponechána při teplotě 78 °C po dobu 14 dní. Produkt reakce byl izolován v 80% výtěžku s *er* 99/1.^{12,13}

Tabulka 3. Zvýšení enantioselektivity přidáním hexamethylformamidu do allylační reakce.



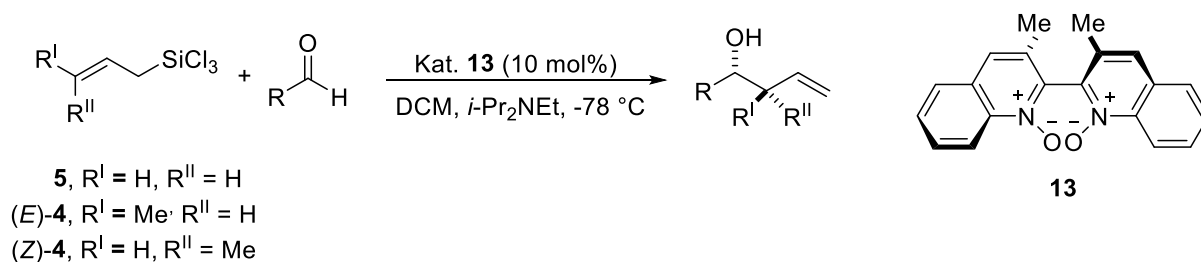
Reakce	(<i>S,S</i>)- 12 (ekv.)	HMPA (ekv.)	<i>er</i> (<i>R/S</i>)	Výtěžek (%) ^b
1	1,0	–	84/16	81
2	0,1	–	34/66	12
3	1,0	1,0	98/2	89
4	0,5	1,0	97/3	33
5 ^a	0,2	1,0	99/1	80

^a Reakce byla uskutečněna v propionitrilu po dobu 14 dní.

^b Izolovaný výtěžek.

V neposlední řadě je důležitou skupinou katalyzátorů pro enantioselektivní reakce skupina chirálních *N*-oxidů a *N,N'*-dioxidů. První práce týkající se chirálního *N,N'*-dioxidu byla publikována v roce 1992 Fujim a Hondou,¹⁴ avšak použití pouze katalytického množství *N,N'*-dioxidů bylo publikováno až v roce 1998 M. Nakajimou (Tabulka 4).¹⁵ Adice allyltrichlorsilanu probíhaly v DCM za přítomnosti diisopropylethyl aminu (*i*-Pr₂NEt) jako báze a 10 mol% katalyzátoru.

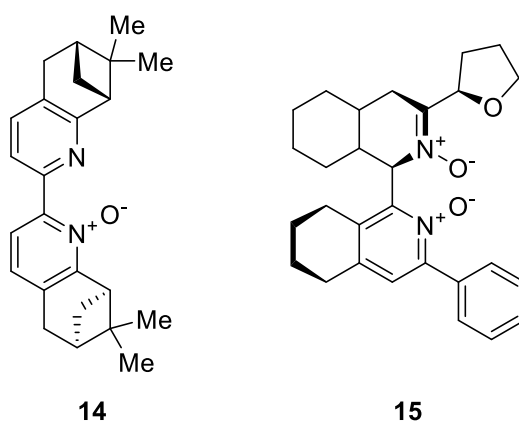
Tabulka 4. První použití katalytického množství *N,N'*-dioxidů M. Nakajimou.



Reakce	Silan	Výtěžek (%) ^a	<i>anti/syn</i>	<i>er (R/S)</i>
1	5	85	-	94/6
2	$(E)\text{-}\mathbf{4}$	68	97/3	93/7
3	$(Z)\text{-}\mathbf{4}$	64	1/99	92/8

^a Izolovaný výtěžek.

V poslední době bylo vyvinuto několik dalších katalyzátorů na bázi *N*-oxidů nebo *N,N'*-oxidů, jako například Kočovského PINDOX (**14**)¹⁶ nebo katalyzátory vyvinuté naší skupinou (**15**).¹⁷



Obrázek 3. Příklady Lewisovských bází jako katalyzátorů.

3.3 Cross-couplingové reakce

Tvorbou nových vazeb uhlík-uhlík se zabývá celá řada reakcí v organické chemii (adice, cykloadice, nukleofilní substituce apod.), avšak až do druhé poloviny minulého století nebyla známa obecná metoda pro tvorbu vazeb mezi sp či sp^2 hybridizovanými uhlíkovými atomy. Při cross-couplingu dochází za katalýzy komplexy přechodných kovů (nejčastěji niklu či paladia) k reakci mezi elektrofilem (obvykle aryl/alkylhalidem) a nukleofilem (obvykle organokovem či alkenem). Výsledkem je vznik nové vazby mezi atomy uhlíky (Schéma 6).

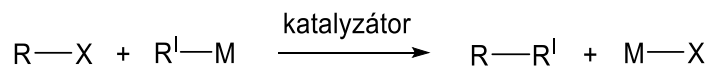


Schéma 6. Obecná rovnice cross-couplingových reakcí.

Důležitost cross-couplingových reakcí v organické chemii nám může jen potvrdit udělení Nobelovy ceny v roce 2010 Negishimu, Heckovi a Suzukimu za vývoj, rozvoj a aplikaci tohoto druhu reakcí v organické syntéze. Z obecného hlediska historie couplingových reakcí sahá až do 19. století, kdy Ullmann použil k vytvoření C-C vazby dimerizaci arylhalogenidů (homocoupling) v přítomnosti práškové mědi.¹⁸

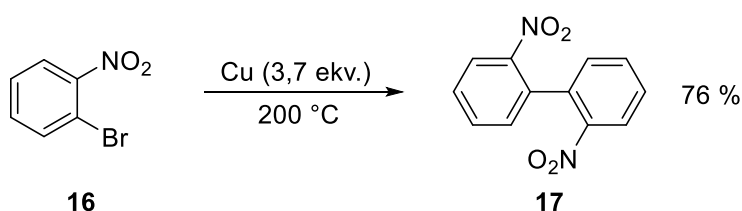


Schéma 7. Ullmannův homocoupling.

Nicméně první cross-couplingová reakce byla provedena Cadotem a Chodkiewiczem v roce 1955, kdy provedli C(sp)-C(sp) coupling alkynu a bromalkynu katalyzovaný měďnou solí.¹⁹

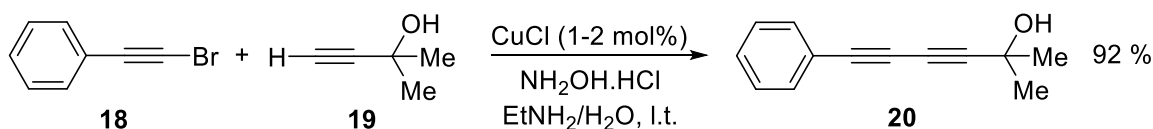


Schéma 8. První cross-coupling provedený Cadotem a Chodkiewiczem.

První reakcí katalyzovanou sloučeninami palladia byla reakce organortuťnatých sloučenin s alkeny, kterou provedl Heck při svém postdoktorandském studiu v roce 1968.²⁰

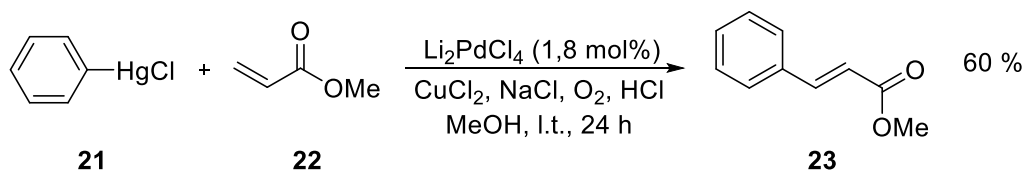


Schéma 9. První cross-couplingová reakce katalyzovaná komplexem palladia.

Od té doby bylo prozkoumáno mnoho různých katalyzátorů a couplingových partnerů nahrazujících toxické organortuťnaté sloučeniny. V roce 1977 Negishi publikoval studii, při které zjistil, že organozinečnaté sloučeniny a organohalogenidy jsou vhodnými partnery při couplingových reakcích.²¹

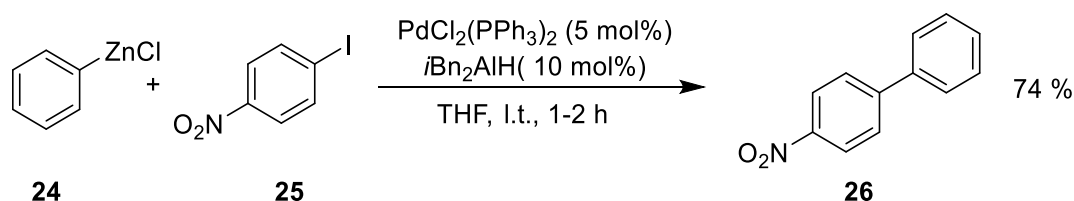
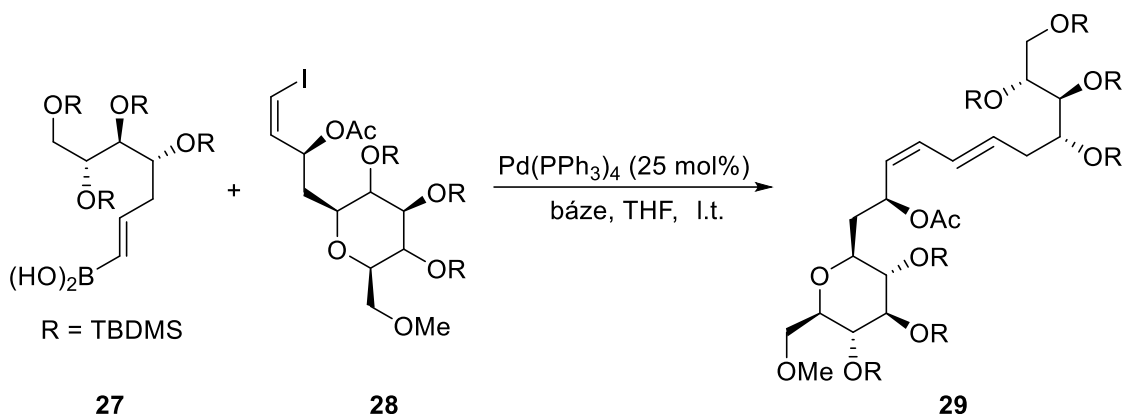


Schéma 10. Negishiho coupling publikovaný v roce 1977.

Další důležitou cross-couplingovou reakcí je Suzukiho-Miyaurova reakce, při které jsou jako nukleofily použity deriváty kyseliny borité - organoborité sloučeniny. Tento druh cross-couplingu patří dnes k nejvyužívanějším a má několik výhod. Výchozí organoborité sloučeniny jsou většinou odolné vůči vzduchu i vlhkosti, reakce probíhají za relativně mírných podmínek a vedlejší anorganické produkty jsou poměrně dobře odstranitelné.²² Kromě volby vhodného katalyzátoru v cross-couplingových reakcích hraje poměrně významnou roli i volba báze. Kishi při syntéze konjugovaného systému palytoxinu **29** použil Suzukiův-Miyaurov coupling a reakci provedl se dvěma různými bázemi. Reakce s hydroxidem thallným měla v porovnání s hydroxidem draselným mnohem rychlejší průběh s vyššími výtěžky.²³

Tabulka 5. Porovnání bází v Suzuki-Miyaurově cross-couplingové reakci.

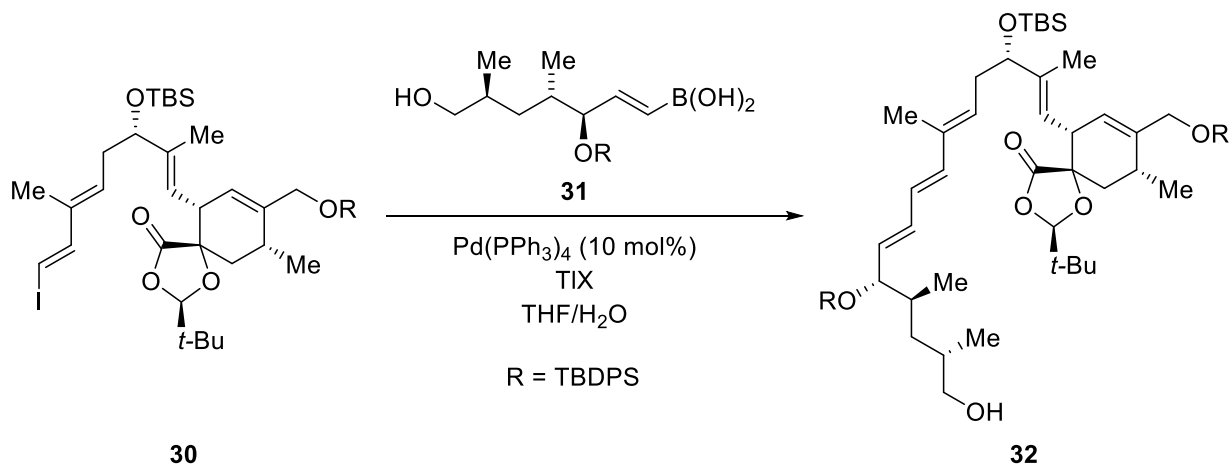


Báze	Čas	29 , výtěžek (%) ^a
KOH	2 h	86
TlOH	<< 30 s	92

^a Izolovaný výtěžek.

Přestože hydroxid thallný prokazuje lepší výsledky v reakcích, zacházení s ním je poměrně složité. Jeho vodný roztok je náchylný ke změnám na světle i na vzduchu a se vzrůstajícím stářím činidla se tedy snižuje i účinnost reakce. Přidáme-li k těmto nevýhodám i to, že hydroxid thallný v podstatě vymizel z komerčně dostupného trhu, Roush přišel s dobrým řešením jeho náhrady, ethoxidem thallným. Provedl experiment, kdy ethoxid thallný rozpuštěný ve vodném THF, prokázal lepší výsledky v Suzukiho cross-couplingových reakcích, než stejný experiment provedený s hydroxidem thallným (Tabulka 6).²⁴

Tabulka 6. Porovnání hydroxidu thallného a ethoxidu thallného jako bází v Suzukiho cross-couplingu.



Zdroj TIX	Stáří činidla	32 , výtěžek (%) ^a
TIOH (10% zásobní roztok)	1 měsíc	71
TIOH (10% zásobní roztok)	5 měsíců	50
TIOH (čersvý, z pevné látky)	12 měsíců	52
TIOEt	–	83

^a Izolovaný výtěžek.

Později bylo objeveno několik dalších couplingových reakcí, jako například Stilleův coupling,²⁵ kde nukleofily jsou organocínitité sloučeniny, nebo Hiyamova reakce s organokřemičitými sloučeninami.²⁶ Dále byly zkoumány reakce, kdy jako elektrofilý namísto organohalidů byly použity pseudohalidy (např. trifluormethasulfonáty).²⁷

Obecně platný mechanismus Negishiho nebo Suzukiho-Miyauriho cross-couplingových reakcí katalyzovaných sloučeninami paladia je popsán ve Schéma 11. Cyklus začíná oxidativní adicí aryl/alkylhalogenidu na katalyticky aktivní komplex palladia (L_nPd^0) **I**, který zahajuje katalytický cyklus a vznikne komplex dvojmocného paladia **II**. Tento komplex dále podléhá transmetalaci organokovových sloučenin, při které se vytvoří meziprodukt dvojmocného paladia **III** se dvěma couplingovými partnery. Následuje reduktivní eliminace, při které vznikne nová C-C vazba a zároveň je i regenerováno Pd^0 pro vstup do nového katalytického kruhu.²⁸

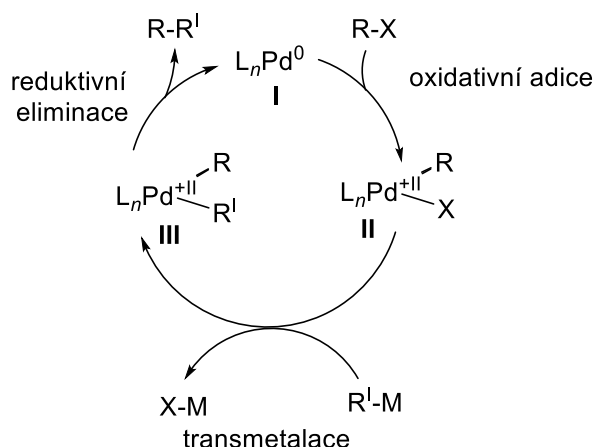


Schéma 11. Mechanismus cross-couplingových reakcí.

3.3.1 Cross-couplingové reakce vedoucí k dienům

Cross-couplingové reakce vedoucí k dienům našly uplatnění v mnoha klíčových krocích syntézy složitých organických molekul. V posledních letech bylo publikováno několik syntéz přírodních nebo biologicky aktivních látek, kdy pro vytvoření konjugovaných dienů bylo využito právě různých cross-couplingových reakcí.

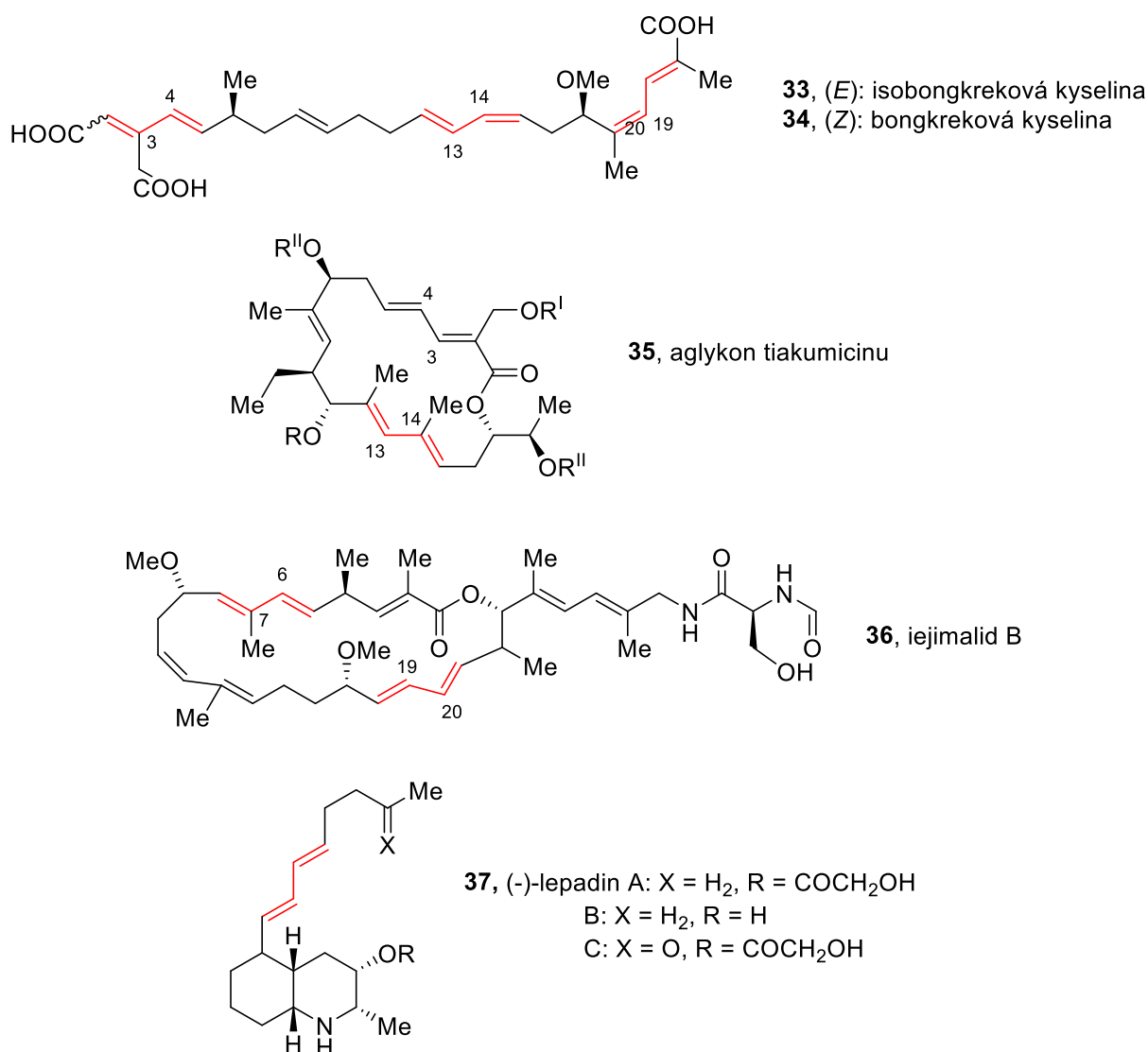
Jedná se například o totální syntézu iso- a bongkrekové kyseliny **33**, **34** (Obrázek 4) s antibakteriálními účinky uskutečněnou V. Leyem. V této syntéze byl Suzukiho-Miyauraovu reakcí docílen vznik *Z,E*-dienu s novou vazbou mezi atomy uhlíky C19 a C20 a výtěžkem 91 %. Zajímavé je, že použitím pouze ethoxidu thallného jako báze, bylo docíleno kompletní stereospecifity reakce. V této syntéze našly uplatnění ještě dva jiné cross-couplingy, které vedly k vytvoření dienového konjugovaného systému. Jedná se o Stille-Migitaův coupling organociničitých sloučenin k vytvoření vazby mezi uhlíky C3-C4 s výtěžkem 60 %. K vytvoření dienové vazby mezi uhlíky C8-C9 byl použit Sonogashirův coupling.²⁹ Protože tento druh couplingu vede k vytvoření trojné vazby, bylo nutné následně provést její *cis*-redukci pro vznik dvojné vazby. Pro zamezení dimerizace (Glaserově couplingu)³⁰ byla reakce uskutečněna v triethylaminu. Protože hydrogenace za pomoci Lindlarova katalyzátoru nevedla ke správnému produktu, byla regioselektivní *cis*-redukce alkynu realizována zinkem aktivovaným velkým nadbytkem mědi/stříbra. Celkový výtěžek těchto dvou kroků byl 73%.³¹

Další použití Suzukiho cross-couplingu bylo publikováno K. Altmannem při syntéze aglykonu tiakumicinu B **35** používaného jako antibiotikum. Zde se jednalo o intramolekulární formu této reakce mezi uhlíky C13-C14 použité při závěrečném kroku syntézy. Reakce byla

provedena s ethoxidem thallným v přítomnosti katalytického množství tetrakis(trifenylfosfín)palladia. Požadovaný makrocyclus byl izolován jako směs *E/Z* isomerů (9.5:1) mezi uhlíky C4-C5 s výtěžkem 73%.³²

Při syntéze iejimalidu B **36**, makrolidického antibiotika s cytotoxickými účinky proti rakovinovým buňkám, A. Füstner využil kromě Suzukiho couplingu organoboranových sloučenin i couplingu mezi organociničitými sloučeninami (Stillův coupling). K vytvoření vazby mezi atomy uhlíku C19-C20 byl nejdříve použit Heckův coupling,³³ avšak výtěžek reakce byl pouze 46 %. Pro vylepšení výtěžků této reakce byl zkoumán i Suzukiho cross-coupling. Nejlepší výsledky Suzukiho reakce s výtěžkem 70 % byly zaznamenány s oktahydrátem hydroxidu barnatého ($\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$) v dimethylformamidu (DMF), kdy jako katalyzátor byl použit [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]dichloropalladnatý komplex ($\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$). Stillův cross-coupling byl použit k vytvoření vazby mezi atomy uhlíku C6-C7.³⁴

Suzukiho cross-coupling byl také využit C. Kobayashim při tvorbě dienové vazby lepadinu A, B a C **35**, alkaloidů izolovaných z mořských pláštěnců. Tato reakce se 77% výtěžkem byla katalyzována tetrakis(trifenylfosfín)palladiem v tetrahydrofuranu (THF) za použití hydroxidu draselného jako báze.³⁵



Obrázek 4. Struktury isobongkreické a bongkreické kyseliny **32**, aglykonu tiakumicinu **33**, iejimalidu **34** a lepadinů A, B a C.

3.4 JBIR-108

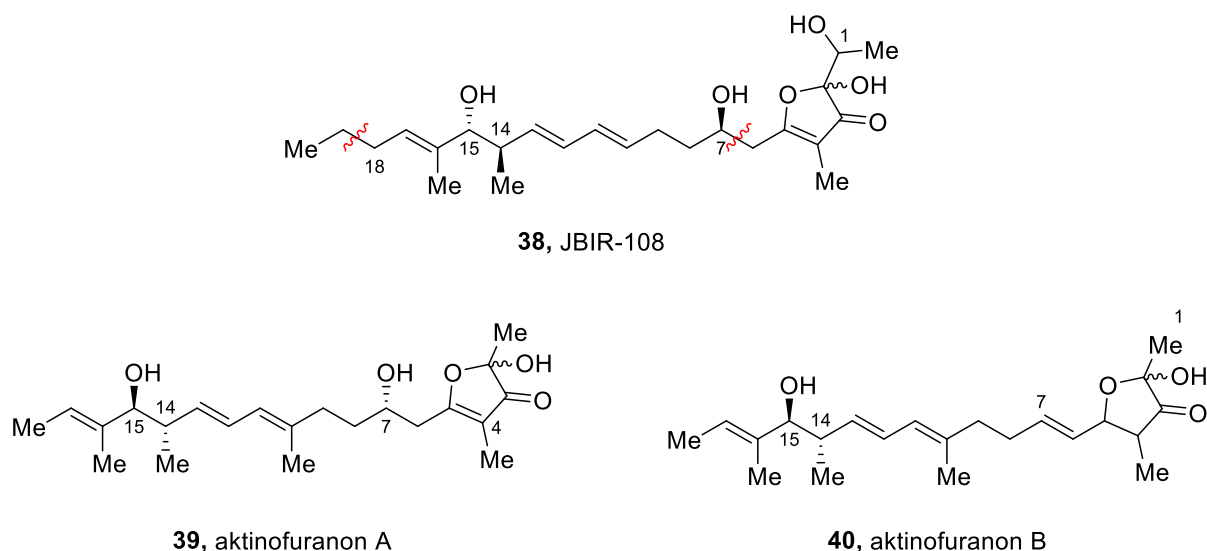
Aktinobakterie, patřící do rodiny *Aktinomycetaceae*, zvláště rod *Streptomyces*, jsou známy svými schopnostmi produkovat různé druhy sekundárních metabolitů, které se chovají jako bioaktivní látky. Mezi farmaceuticky prospěšné vlastnosti se řadí především jejich antibakteriální, antifungicidní, protinádorové, cytotoxické, cytostatické, antioxidantní a antivirotické vlastnosti. Zhruba 23 000 antibiotik bylo objeveno díky mikroorganismům a odhadem 10 000 bylo izolováno z aktinobakterií. Zhruba 80 % aktinobakterií je rodu *Streptomyces*. Tyto jedinečné mikroorganismy byly izolovány z různých materiálů, jako

například z humusu, rostlin, lišejníků či mořských organismů a jejich sekundární metabolity jsou následně zkoumány.³⁶

Exotoxin JBIR-108 byl izolován jako bezbarvý amorfní prášek z aktinobakterie *Streptomyces gramineus* a jeho přesná struktura byla určena v roce 2015 a následně syntetizována skupinou K. Shin-Yaa a T. Doia. Klíčovými kroky pro syntézu těchto chirálních center byla Coreyho-Bakshiho-Shibatova redukce (C1), Mukaiyamova aldolová reakce (C7) a Brownova krotylace (C14 a C15).¹

JBIR-108 se vyznačuje svými cytotoxickými vlastnostmi proti SKOV-3, Meso-1 a Jurkatiho buňkám, které způsobují rakovinu vaječníků,³⁷ pohrudnice³⁸ a leukémii T-lymfocytů³⁹ s hodnotami $IC_{50} = 2,3, 2,5$ a $1,0 \mu M$. Molekula JBIR-108 obsahuje čtyři centra chiralit na atomech uhlíku C1, C7, C14 a C15 (Obrázek 5). V přírodě se nachází ve dvou různých diastereoizomerech ($1S, 7R, 14R, 15R$ a $1R, 7R, 14R, 15R$) lišící se konfigurací stereogenního centra na uhlíku C1.¹

Podobné sloučeniny, aktinofuranon A a aktinofuranon B (Obrázek 5) byly izolovány z mořské bakterie rodu *Streptomyces* a jejich struktura byla objasněna skupinou W. Fenicala v roce 2005. Tyto polyketidy ukázaly slabé cytotoxické vlastnosti proti splenocytovým T-buňkám u myši a makrofágům s hodnotou $IC_{50} = 20 \mu M$.⁴⁰



Obrázek 5. Struktury JBIR-108 a jeho analogů.

4. Výsledky a diskuse

Pro syntézu fragmentu aktinofuranonu C7-C18 **41** byl sestaven následující retrosyntetický přístup (Schéma 12). Finální Suzukiho cross-coupling spojí dva předem připravené fragmenty A a B. Pro tuto reakci vedoucí ke konjugovaným dienům byly jako partneři, mezi nimiž probíhá reakce, navrženy jodoalken **43** a nenasycený pinakolester boronové kyseliny **42**. Vzhledem k tomu, že látka **43** není komerčně dostupná, byla její příprava navržena hydrojodací pentynolu **44**. Syntéza nenasyceného pinakolester boronové kyseliny **46** je založená na křížové metatezi dvou alkenů, pinakolesteru vinylboronové kyseliny **46** a alkenu **45**. Látka **46** je komerčně dostupná a látka **45** může být připravena krotylací v předcházejícím kroku. Výchozími látkami pro krotylaci jsou pinakolester krotylboronové kyseliny **48** a tiglový aldehyd **47**, které jsou na trhu komerčně dostupné.

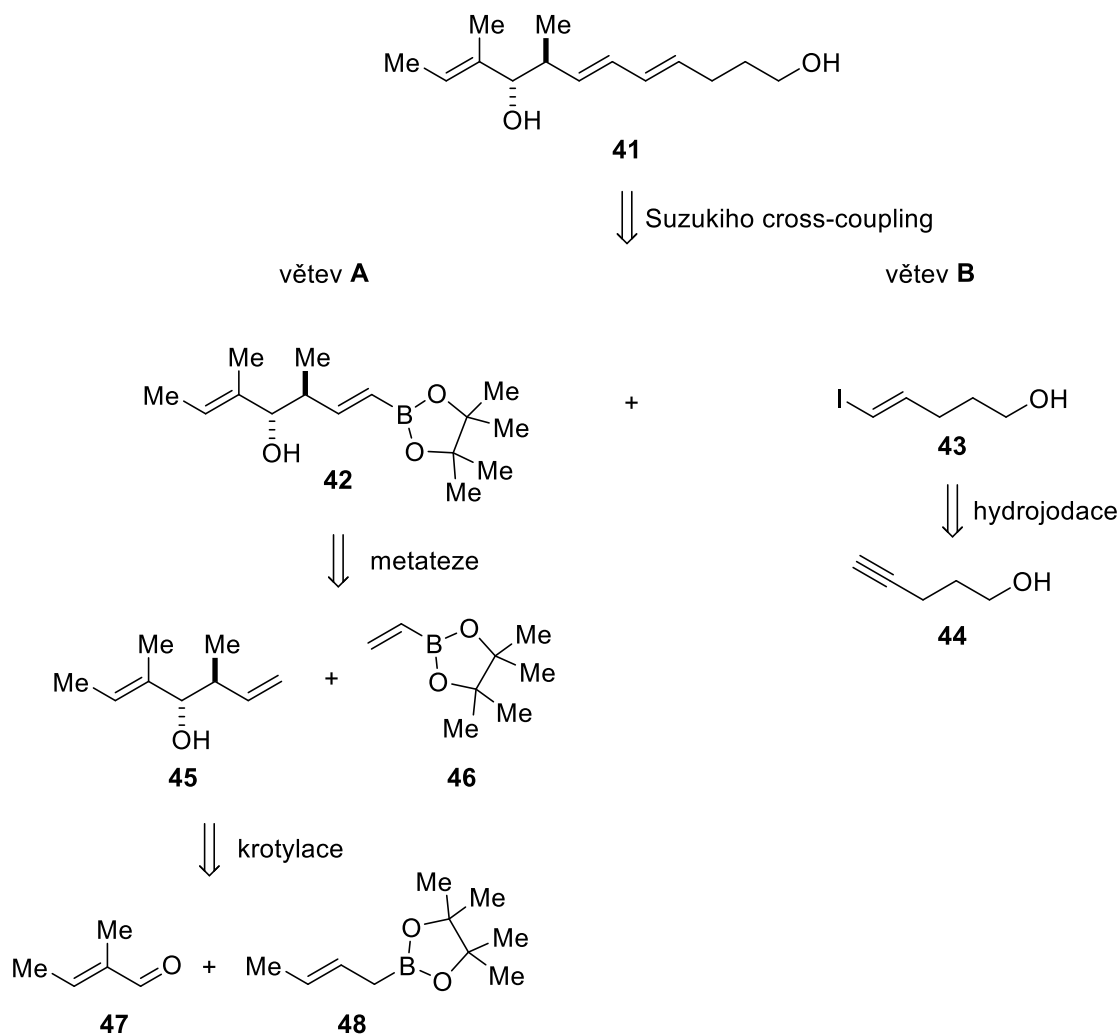


Schéma 12. Navržená retrosyntéza aktinofuranonového fragmentu.

4.1 Racemická krotylační reakce

Racemickou syntézu aktinofuranonového fragmentu jsem zahájila krotylační reakcí **47** s **48**. Reakce probíhala za stálého míchání při pokojové teplotě po dobu tří dní, dokud podle TLC nezreagoval všechnen výchozí aldehyd. Reakci jsem prováděla několikrát s velmi proměnlivými výtěžky reakce (47-77 %). Důvodem proměnlivosti výtěžků je, že látka je těkavá, a tudíž došlo k její částečné ztrátě při odpařování rozpouštědel z chromatografických frakcí, které ji obsahovaly.

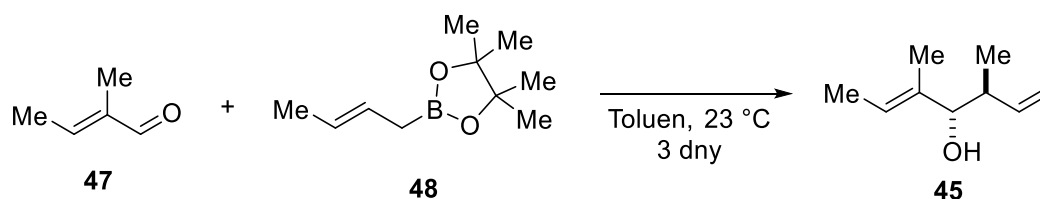


Schéma 13. Krotylace tiglového aldehydu.

4.2 Pokus o racemickou syntézu sloučeniny **42**

Po předchozích zkušenostech členů naší skupiny v oblasti této chemie, byla syntéza plánovaného fragmentu aktinofuranonu zkoumána bez ochrání hydroxylových skupin. Přestože jsem se při metatezi dostala ke správnému produktu **42**, tento produkt byl pomocí kolonové chromatografie velmi těžce separovatelný od vedlejších produktů a okolních nečistot. Podařilo se mi však produkt separovat pomocí preparativního TLC a potvrdit jeho strukturu pomocí ^1H NMR.

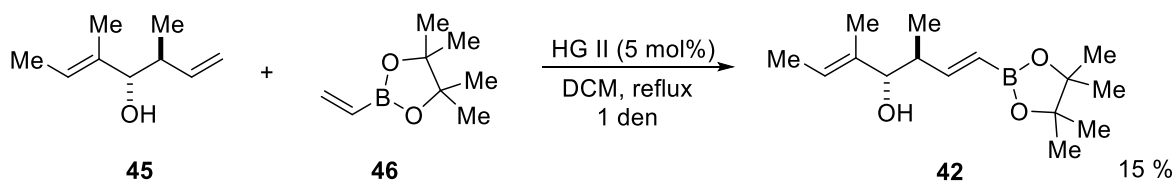


Schéma 14. Katalytická metateze **46** s **45**.

Tato metoda separace je však velmi nevhodná pro manipulaci s větším množstvím látky a také velmi snižuje výtěžek reakce. I přesto, že jsem si byla vědoma možnosti vzniku vedlejších produktů v následujícím Suzukiho cross-couplingu, rozhodla jsem se hlavní podíl látky **42** dále nečistit. Zajímalo mě, zda reakce bude vůbec probíhat a doufala jsem, že kýžený produkt bude lépe dělitelný od vedlejších produktů.

Mezitím jsem studovala hydrojodaci pentynolu **44**. Nejdříve jsem pentynol redukovala diisobutylamonium hydridem (DIBAL) za vzniku alkenylhlinité sloučeniny a poté jsem do reakce přidala jód rozpustěný v THF. Reakce měla několik vedlejších produktů. V ^1H NMR spektru byla pozorována látka s terminální dvojnou vazbou, z toho usuzuji vznik produktu **49**, pravděpodobně byl i také pozorován vznik žádaného produktu **43**. Látky jsem zkoušela od sebe separovat kolonovou chromatografií i destilací, avšak neúspěšně. Vzhledem k tomu, že látka **49** by měla být v následující Suzukiho cross-couplingové reakci nereaktivní, rozhodla jsem se v pokusech o separaci látek **43** a **49** dále nepokračovat.

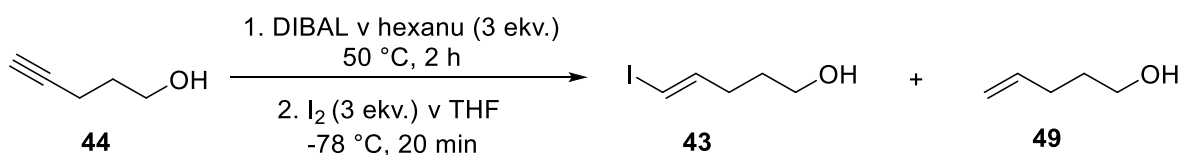


Schéma 15. Hydrojodace alkynu **44** DIBALem .

Suzukiho cross-couplingovou reakci látek **42** a **43** jsem zkoumala při různých podmínkách. Avšak vzhledem k velkému množství nečistot, od kterých nebylo možné oba reaktanty odseparovat, jsem nemohla dojít k závěru, zda produkt této reakce vzniká nebo ne. Po kolonové chromatografii jsem získala pouze výchozí látky.

Z důvodů špatné separovatelnosti látek a zabránění vzniku vedlejších produktů jsem se rozhodla hydroxylové skupiny ochránit. A to i přesto, že dojde k prodloužení plánované syntézy o tři kroky.

4.3 Racemická syntéza s ochráněnými alkoholy

Jako vhodnou chránicí skupinu jsem nejdříve vybrala acetylovou skupinu: Důvodem jejího výběru byly mírné podmínky, potřebné k jejímu odstranění při posledním kroku syntézy. Sloučeninu **50** jsem připravila pomocí známé reakce alkoholu **44** s anhydridem kyseliny octové v pyridinu.⁴¹ Výtěžek mnou provedené reakce byl o 10 % nižší než v publikované literatuře a to 72 %. Tento pokles výtěžku byl pravděpodobně způsoben čištěním látky pomocí kolonové chromatografie, protože v publikovaném článku byla látka použita do další reakce bez čištění.

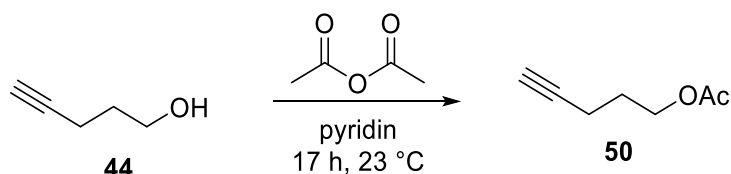
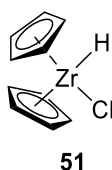


Schéma 16. Ochránění hydroxylové skupiny acetátem.

Látku **50** jsem použila pro následnou hydrojodaci. Hydrojodaci jsem tentokrát provedla se Schwartzovým činidlem (Cp_2ZrHCl),⁴² které bylo generováno *in situ* z Cp_2ZrCl_2 **51** DIBALem. Schwartzovo činidlo se nejdříve naváže na dvojnou vazbu za vzniku vinylzirkoničité sloučeniny. Následně reaguje s jódem, který je silný elektrofil za vzniku vinyljodidu. Po extrakci a kolonové chromatografii byly v ^1H NMR spektru vidět dvě sady signálů, z toho jedné chyběla acetylová skupina. Výtěžek směsných frakcí byl nízký (30%), proto produkty nebyly dále zkoumány. Dá se však usuzovat vznik látky **43** a produktu **52**



Obrázek 6. Schwartzovo činidlo.

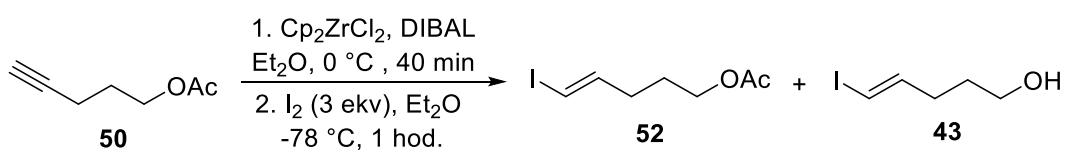


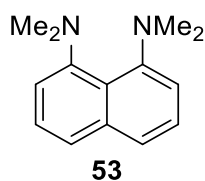
Schéma 17. Hydrojodace sloučeniny **50**.

Kvůli neefektivnosti chránící skupiny za těchto reakčních podmínek jsem pro konečnou syntézu zvolila jinou chránící skupinu. Výběr *tert*-butyldifenylsilylové skupiny (TBDPS) jako chránící skupiny mělo několik důvodů. Látku **45** připravenou krotylací není možné detekovat pomocí UV, tudíž při asymetrické syntéze by byla požadována další reakce s Mosherovými kyselinami pro určení enantioselektivity reakce. Přidání aromatických kruhů TBDPS skupiny, které jsou UV aktivní, by mělo umožnit určení enantiomerů pomocí chirálního HPLC. Dalším důvodem je, že látka **45** je těkavá. Přidáním velké TBDPS skupiny

se razantně změni její molekulární hmotnost, a tudíž by se mělo zabránit i případným ztrátám při izolaci produktů. V neposlední řadě je také tato skupina velmi objemná, a tak zabraňuje koordinaci derivatizovaného atomu kyslíku ke komplexům přechodných kovů, které jsou zamýšleny jako katalyzátory několika klíčových kroků syntézy aktinofuranonu. Z literatury je koordinace sloučenin obsahujících kyslíkové atomy na komplexy přechodných kovů známá a může vést k zastavení katalyzované reakce nebo vzniku nežádoucích vedlejších produktů.^{43,44}

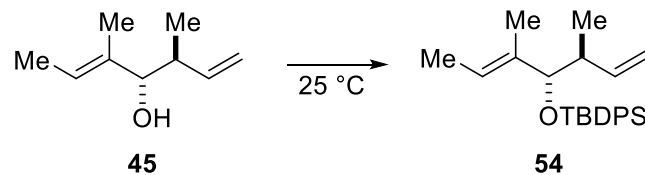
4.3.1 Syntéza větve A

Pro ochránění alkoholu **45** *tert*-butyldimethylsilylovou skupinou jsem vyzkoušela několik metod, které v publikované literatuře dosahovaly nejlepších podmínek. Nejdříve jsem zkoumala několik reakcí v malém množství (0,5 mmol) pro zjištění nejlepších reakčních podmínek (Tabulka 7). Reakce 1 jsem nejprve provedla při teplotě 23 °C. Poté co se průběh reakce dle TLC již neměnil, jsem teplotu reakční směsi zvýšila na 40 °C po dobu 17 h, přesto však jsem však nepozorovala výraznou změnu. Izolovaný výtěžek této reakce byl 48 %. Pro reakci 2 jsem jako bázi použila 2,6-lutidin. Na TLC jsem však pozorovala vznik produktu s jiným R_f , než již izolovaný standard produktu. Vznik jiného produktu než látky **54** byl potvrzen ^1H NMR spektroskopii a dále jsem ho nezkoumala. Pro další porovnání jsem provedla reakci 3 s takzvanou protonovou houbou **53**, 1,8-bis(dimethylamino)naftalenem, výtěžek této reakce byl za stejných podmínek nižší (28%). Rešerší literatury jsem zjistila, že přidáním katalytické množství 4-dimethylaminopyridinu (DMAP) by mohl být zvýšen výtěžek reakce. Z toho důvodu jsem znovu provedla reakci s imidazolem, který doposud jevil nejlepší výsledky a do této reakční směsi jsem přidala katalytické množství DMAPu. Výtěžek za těchto podmínek nepatrně vzrostl (52 %), proto jsem dále používala tuto metodu. Při provedení reakce ve větším množství výchozí látky (2,95 mmol) výtěžek opět nepatrně vzrostl (54 %). Další možnou variantou, která by mohla být prozkoumána je reakce s triflátem (trifluormethansulfonátem). Avšak *tert*-butyldifenyl triflát není komerčně dostupný a musel by se připravit další reakcí, proto jsem tuto metodu zatím nezkoumala.



Obrázek 7. Protonová houba (1,8-bis(dimethylamino)naftalen).

Tabulka 7. Různé podmínky při výzkumu ochrání hydroxylové skupiny látky **42**.



Reakce	TBDPSCl (ekv.)	Báze	ekv.	DMAP (mol%)	Rozpouštědlo	t (dny)	Výtěžek (%) ^b
1 ^a	2	imidazol	4	-	DMF	5	48
2	2,4	2,6-lutidin	5	-	DCM		-
3	2	56	1,1	-	DMF	5	28
4	2	imidazol	2,6	10	DMF	5	52

^a Reakce byla po 4 dnech zahřáta na 40 °C.

^b Izolovaný výtěžek.

Zajímavé je, že v ^{13}C NMR spektru jsou některé signály aromatického jádra zdvojené. K tomuto jevu dochází pravděpodobně vlivem neekvivaletnosti uhlíkových atomů aromatického jádra, která může být způsobena bráněnou rotací jedné z vazeb, kterou je objemná TBDPS skupina připojená k dienovému skeletu. Místo 15-ti očekávaných uhlíkových signálů jich ve spektru pozorujeme 18.

Dále jsem zkoumala metatezi připraveného ochráněného alkoholu **54** s pinakolesterem vinylboronové kyseliny. Reakce jsem nejprve provedla s malým množstvím výchozích látek (0,1 mmol), aby došlo k co nejmenším ztrátám látky **54** v případě jejich neúspěšnosti. Jako rutheniový katalyzátor byl zvolen Hoveyda-Grubbsův katalyzátor druhé generace (HG II), který na základě rešerše publikované literatury⁴⁵ měl v podobných experimentech nejlepší výsledky a reakce byla provedena ve dvou různých rozpouštědlech – DCM a toluenu. Reakce jsem zahřívala k bodu varu po dobu 16 h. Produkt reakce **55** vznikal ve vyšším výtěžku (75%) při použití DCM jako rozpouštědla, a tak bylo právě toto rozpouštědlo použito i pro přípravu látky **55** ve větším množství. Při reakci na 1,86 mmol měřítku nedošlo během identické reakční doby k úplné konverzi výchozí látky a proto izolovaný výtěžek činil pouze 55%.. Podařilo se mi však také vyizolovat zpět nezreagovanou výchozí látku. V ^{13}C NMR spektrech jsem opět pozorovala zdvojené signály ekvivaletních uhlíkových atomů v aromatické oblasti a nově jeden i v alifatické oblasti.

Tabulka 8. Porovnání rozpouštědel při metatezi

Reakce	Rozpouštědlo	Výtěžek (%) ^a
1	Toluen	45
2	DCM	75

^a Izolovaný výtěžek.

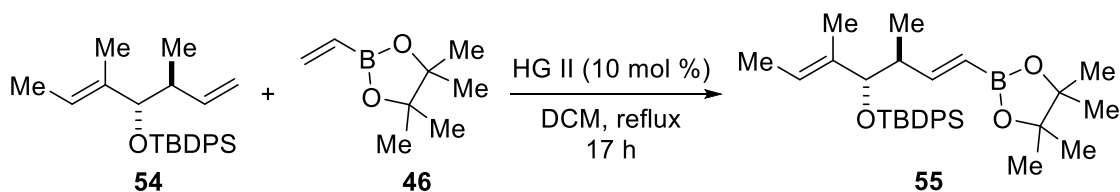


Schéma 18. Katalytická metateze sloučenin **54** a **46**.

4.3.2 Syntéza větve B

Nejdříve jsem komerčně dostupný pentynol **44** ochránila TBDPS-skupinou. Vzhledem k tomu, že se jednalo o reakci známou z literatury,⁴⁸ provedla jsem ji hned ve velkém množství (11,85 mmol) bez předchozího zkoumání. Reakce byla poměrně rychlá a po hodině na TLC nebyla pozorována výchozí látka. Po přečištění kolonovou chromatografií byl produkt izolován ve vysokém výtěžku 86 %.

Vzhledem k částečně úspěšné hydrojodaci při použití Schwartzova činidla a vzniku jodoalkenu v předešlém zkoumání jsem se rozhodla použít tyto podmínky i pro látku **56**. Pro zjednodušení jsem k reakci použila komerčně zakoupené Schwartzovo činidlo **51** místo toho, aby bylo generované *in situ*. Výtěžek reakce provedené s malým množstvím výchozích látek (0,5 mmol) poměrně korespondoval s výtěžkem reakce provedené s větším množstvím (8,85 mmol) výchozích látek (76-81 %). Látku **57** jsem uchovávala v chladu (-20 °C) v baňce zabalené alobalem pro zamezení rozkladu na světle. Nad naše očekávání je tato látka stálá, což bylo potvrzeno nezměněným ¹H-NMR spektrem i po půl ročním skladování.

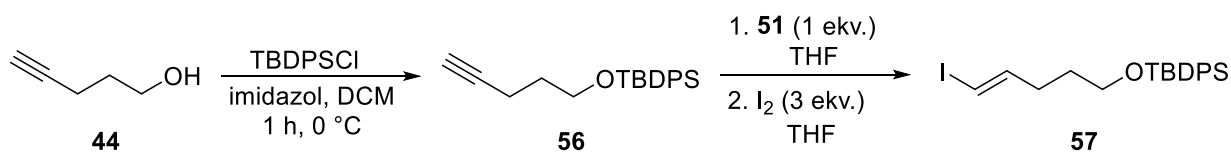
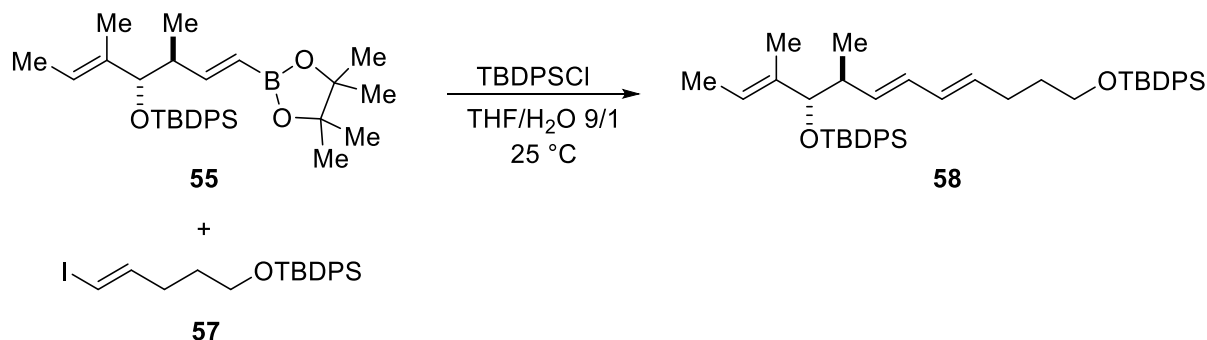


Schéma 19. Ochránění hydroxylové skupiny pentynolu **44** a následná hydrojodace alkynu **56**.

4.3.3 Suzukiho cross-coupling

V Suzukiho cross-couplingové reakci kromě výběru správného katalyzátoru hraje důležitou roli i výběr báze. Pro výzkum reakce jsem vybrala tři různé podmínky, které v podobných reakcích dosahovaly nejlepších výsledků. Reakce katalyzovaná PEPPSI **60** podle TLC vůbec neproběhla. Při výzkumu reakcí provedených v malém množství (0,1 mmol) katalyzovaných komplexem tetrakis(trifenylfosfin) palladia dosahovala lepších výsledků reakce, kdy jako báze byl použit ethoxid thallný. Výpary ethoxidu thallného jsou velmi toxické, proto se s ním musí zacházet velmi opatrně. Vzhledem k tomu, že reakce je náchylná na kyslík, je nutné rozpouštědlo před použitím odplynit. Při reakci ve větším množství (0,5 mmol) se mi podařilo zvýšit výtěžek na 68 %. Výsledný produkt i po několikanásobném přečištění sloupcovou chromatografií vykazoval v ¹H NMR spektru drobné nečistoty (cca 10%), zatím co na TLC jsem pozorovala jedinou skvrnu.

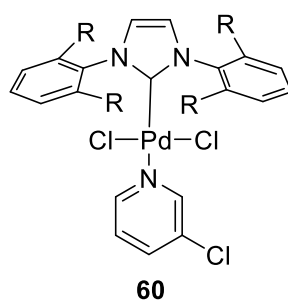
Tabulka 9. Zkoumání podmínek pro Suzukiho cross-couplingu.



Reakce	Katalyzátor	mol%	Báze	ekv.	Výtěžek (%) ^a
1 ^b	PEPPSI	10	Cs ₂ CO ₃	2,2	-
2	Pd(PPh ₃) ₄	10	NaOH	2,2	50
3	Pd(PPh ₃) ₄	5	TIOEt	3	58

^a. Izolovaný výtěžek.

^b Reakce byla provedena při teplotě 50 °C



Obrázek 8. Struktura katalyzátoru PEPPSI.

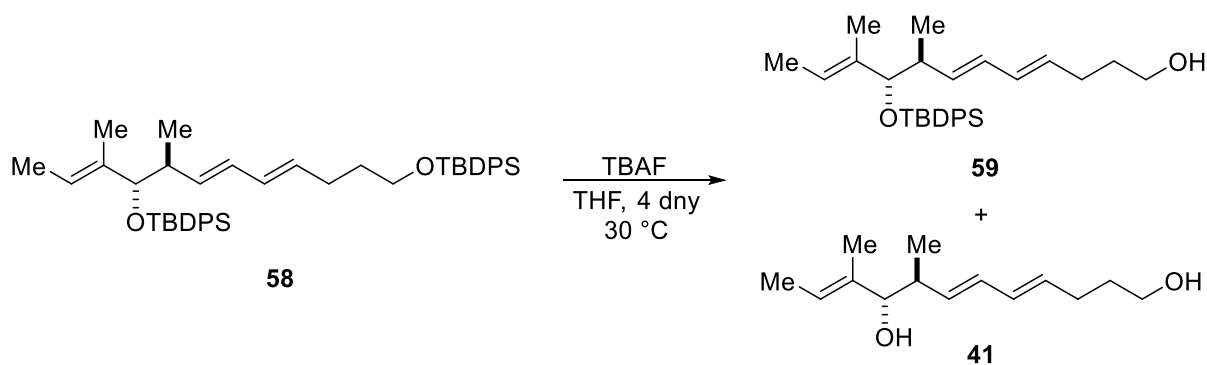
4.3.4 Deprotekce hydroxylových skupin

Křemík má velmi vysokou afinitu k fluóru a právě toho se využívá k odstranění chránících silylových skupin. Odchránění může probíhat buď v kyselých podmínkách pomocí kyseliny fluorovodíkové nebo v bazických podmínkách pomocí tetrabutylamonium fluoridu (TBAF). Při této reakci jsem se obávala, že kýžený produkt může podléhat eliminaci vody za vzniku více stabilnějšího produktu s plně konjugovaným systémem čtyř dvojných vazeb. Změna polarit v molekule způsobená odstraněním chránící skupiny z alkoholu by však měla být pozorovatelná změnou hodnoty R_f na TLC. V prvním kroku by mělo dojít k odchránění primárního alkoholu, který je méně stericky bráněný, a tato změna by měla být pozorovatelná snížením hodnoty R_f výchozí látky. K dalšímu snížení hodnoty R_f by mělo dojít při

odchránění i sekundárního alkoholu. Na druhou stranu se vznikem plně konjugovaného systému by se hodnota R_f oproti kýženému produktu mělo opět zvýšit.

Z tohoto důvodu jsem zároveň provedla dvě různé reakce s různým množstvím TBAF (Tabulka 10). Reakce 1 jsem provedla s 2 ekv. TBAF oproti výchozí látce. Po hodině jsem pozorovala částečnou proměnu výchozí látky. Po 4 dnech jsem již výchozí látku nepozorovala a z reakce jsem vyizolovala produkty **59** (60%) a **41** (10%). Do reakce 2 jsem přidala 5 ekv. TBAF a již po hodině jsem pomocí TLC detekovala vznik dvou nových látek, jejichž posun na TLC postupně klesal. Dle TLC po čtyřech dnech začal v reakci vznikat nový produkt, pravděpodobně produkt eliminace vody za vzniku konjugovaného systému čtyř dvojných vazeb. Proto jsem se rozhodla reakci ukončit a charakterizovat obě vzniklé látky. Z reakce 2 se mi podařilo izolovat obě látky s výtěžky **59** (25%) a produktu **41** (63%). Rovnováha směrem k produktu by pravděpodobně mohla být ještě posunuta, a to buď zahřátím reakce nebo přidáním většího množství TBAFu. Riziko přidání většího množství TBAFu je, že zvýšená bazicita roztoku může vyvolat nechtěnou eliminaci za vzniku sloučeniny s konjugovaným systémem 4 dvojných vazeb. Pro nedostatek času jsem tyto reakce prozatím nezkoumala.

Tabulka 10. Odchránění hydroxylových skupin ve fragmentu aktinofuranonu.



Reakce	TBAF (ekv.)	Výtěžek 59 (%) ^a	Výtěžek 41 (%) ^a
1	2	60	10
2	5	30	63

^a Izolovaný výtěžek.

5. Experimentální část

5.1 Obecné postupy a chemikálie

Reakce náchylné na kyslík a vlhkost byly prováděny pod argonovou atmosférou s použitím suchých rozpouštědel. Baňky a nádoby, ve kterých byly reakce prováděny, byly předem vysušeny horkovzdušnou pistolí za sníženého tlaku. Všechny komerčně dostupné chemikálie byly zakoupeny z běžně dostupných zdrojů (Sigma Aldrich, Acros Organics, Alfa Aesar, Strem Chemicals a PENTA) a byly použity bez dalšího čištění. Rozpouštědla byla přečištěna a sušena pomocí systému sodík/benzofenon (THF, toluen), hydridem vápenatým (DCM) nebo stáním v přítomnosti molekulových sít (DMF). Ostatní rozpouštědla použitá pro kolonovou chromatografii byla před použitím destilována. Pro odplynění směsi THF/H₂O byl použit ultrazvuk s probubláváním proudem argonu.

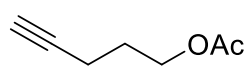
Průběh reakcí byl sledován pomocí TLC na deskách Merck TLC silikagel 60 F₂₅₄. Pro vizualizaci byla použita UV lampa (254 nm) a roztok manganistanu draselného (1.5 g KMnO₄, 10 g K₂CO₃, 1.25 ml 10% NaOH, 200 ml vody) nebo roztok anisaldehydu (15 g anisaldehydu, 2.5 ml konc. H₂SO₄, 250 ml EtOH) a následné zahřátí horkovzdušnou pistolí. Pro kolonovou chromatografii byl použit silikagel 60 (0,040–0,063 mm, MERCK).

NMR spektra byla měřena na NMR spektroskopu Bruker Avance III (400,13 MHz pro ¹H, resp. 100,61 MHz pro ¹³C). Měření byla uskutečněna při 25 °C. Chemické posuny (δ) jsou uvedeny v ppm. Všechna NMR spektra byla referencována na signál rozpouštědla CDCl₃ (¹H δ 7.26, ¹³C δ 77.16). Získaná data byla zpracována programem MestReNova.

Infračervená spektra byla měřena v KBr spektrometrem Hermo Nicolet AVATAR 370 FT-IR. Hmotnostní spektra byla získána přístrojem VG-Analytical ZAB SEQ.

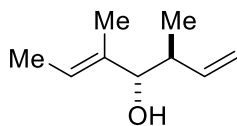
5.2 Syntéza prekurzorů aktinofuranonu

(Pent-4-yn-1-yl)-ethanoát(50)



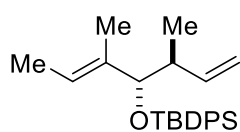
Sloučenina **50** byla připravena postupem podle literatury.⁴² V předem vysušené baňce byl rozpuštěn v suchém pyridinu (60 ml) rozpuštěn pentynol **44** (1,80 g, 21,4 mmol). Poté byl do reakce přidán anhydrid kyseliny octové (2,4 ml, 25,4 mmol). Reakční směs byla míchána při teplotě 23 °C po dobu 17 hodin a průběh reakce byl sledován pomocí TLC (5/1 hexan/Et₂O). Reakce byla ukončena přidavkem vody (20 ml) a extrahována pentanem (3×30 ml). Extrakt byl promyt HCl (5% roztok, 2×10 ml), vodou (10 ml), solankou (10 ml) a vysušen pomocí MgSO₄. Filtrát byl zakoncentrován na rotační vakuové odparce. Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (5/1 hexan/Et₂O) poskytla látku **50** jako bezbarvou olejovitou kapalinu (72 %, 1,95 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,16 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H); 4,16 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H); 2,29 (td, *J* = 7,0, 2,7 Hz, 2H); 2,05 (s, 3H); 1,96 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H); 1,89–1,81 (m, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171,16; 83,11; 69,11; 63,07; 27,62; 21,03; 15,30. Naměřené spektrální hodnoty se shodují s publikovanými údaji.⁴²

(*E*)-3,5-Dimethylhepta-1,5-dien-4-ol (45)



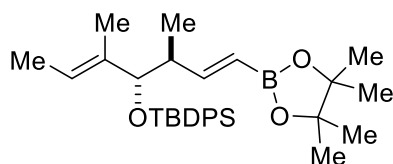
Sloučenina **45** byla připravena upraveným postupem podle literatury.⁴⁶ Do předem vysušené baňky pod argonovou atmosférou byl v 5 ml toluenu rozpuštěn pinacolester *trans*-krotylboronové kyseliny **48** (0,42 g, 5 mmol). Následně byl přikapán tiglový aldehyd **47** (1,092 g, 6 mmol) a reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu tří dní. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC (5/1 hexan/Et₂O). Reakční směs byla poté zakoncentrována odpařením rozpouštědel na rotační vakuové odparce. Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (gradient 20/1→5/1 hexan/Et₂O) poskytla látku **45** formě bezbarvého oleje (536 mg, 77 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,82–5,67 (m, 1H); 5,52–5,43 (m, 1H); 5,20–5,10 (m, 2H); 3,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 2,38–2,24 (m, 1H); 1,73 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H); 1,65–1,58 (m, 6H); 0,86 (dd, *J* = 6,8, 0,9 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 141,46; 135,71; 123,00; 116,24; 81,45; 42,20; 16,77; 13,06; 10,63. Naměřené spektrální hodnoty se shodují s publikovanými údaji.⁴⁷

(*E*)-*tert*-Butyl((3,5-dimethylhept-2-en-4-yl)oxy)diphenylsilan (54**)**



Ve vysušené baňce byla v 10 ml DMF rozpuštěna sloučenina **45** (413mg, 2,95 mmol) a směs byla schlazena na 0 °C v ledové lázni. Poté byl do směsi přidán imidazol (522 mg, 7,66 mmol) a DMAP (36 mg, 0,3 mmol) a směs byla zahřata na 40 °C a míchána po dobu 5 dní. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC (10/1 hexan/Et₂O). Reakce byla ukončena přidáním NH₄Cl (nasycený vodný roztok, 10 ml) a vytřepána Et₂O (3×25 ml). Spojené organické fáze byly promyty solankou (25 ml) a sušeny pomocí MgSO₄. Filtrát byl zakoncentrován odpařením rozpouštědel na rotační vakuové odparce. Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (hexan) poskytla látku **54** ve formě bezbarvého oleje (605 mg, 54 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67–7,63 (m, 2H); 7,62–7,57 (m, 2H); 7,42–7,27 (m, 6H); 5,81–5,69 (m, 1H); 5,05–4,88 (m, 3H); 3,80 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 2,40–2,29 (m, 1H); 1,45 (s, 3H); 1,34 (dq, *J* = 6,7, 1,1 Hz, 3H); 1,04 (s, 9H), 0,74 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 142,62; 136,39; 135,86; 134,64; 134,62; 129,41; 129,36; 127,30; 127,15; 122,80; 114,02; 83,93; 42,82; 27,32; 19,71; 16,25; 12,86; 11,51. IR (KBr) ν_{max} 2962, 2932, 2860, 1434, 1108, 1057, 1042, 914. HRMS (ESI) *m/z* napočteno pro C₂₅H₃₄ONaSi (M+Na) 401,22716; naměřeno 401,22711.

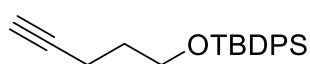
***tert*-Butyl(((1*E*,5*E*)-3,5-dimethyl-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)hepta-1,5-dien-4-yl)oxy)diphenylsilan (**55**)**



Do suché 100 ml Schlenkovy baňky byla přidána látka **54** (705,9 mg, 1,8 mmol), pinacolester vinylboronové kyseliny **46** (617 mg, 3,7 mmol) a obě látky byly rozpuštěny v 20 ml DCM. Roztok byl probubláván argonem po dobu 10 min. Mezitím v srdcové baňce s bočním vývodem byl v 5ml DCM rozpuštěn Hoveyda-Grubbsův katalyzátor druhé generace (58 mg, 0,080 mmol). Tento roztok byl také probublán argonem po dobu 10 min. Připravený roztok pinakol vinylboronové kyseliny a látky **54** byl zahřát na 50 °C a následně byl do něj pomalu přikapán roztok katalyzátoru. Reakční směs byla zahřívána k bodu varu po dobu 17 h. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC (5/1 hexan/Et₂O). Reakční směs byla poté zakoncentrována odpařením rozpouštědel na rotační vakuové odparce. Dvě následné kolonové chromatografie odparku na silikagelu (gradient čistý hexan → 1/5 hexan/Et₂O, 10/1→1/1 DCM/toluen) poskytly látku **51** ve formě bezbarvého oleje (513 mg, 55 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66–7,57 (m, 4H); 7,42–7,27 (m, 6H); 6,63 (dd, *J* = 18,0, 7,8 Hz, 1H); 5,47 (dd, *J* = 18,0, 1,1 Hz, 1H); 4,91 (qd, *J* =

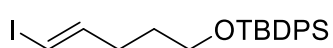
6,7, 1,6 Hz, 1H); 3,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 2,44–48 (m, 1H); 1,43–1,39 (m, 3H); 1,30–1,19 (m, 15H); 1,01 (s, 9H); 0,70 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 158,55; 136,50; 136,45; 136,37; 135,40; 134,50; 134,27; 129,36; 129,30; 127,29; 127,09; 123,29; 83,98; 82,99; 44,62; 27,30; 24,99; 24,86; 19,68; 15,79; 12,86; 11,02. IR (KBr) ν_{max} 3470, 3411, 2929, 1643, 1368, 1353, 1320, 1147, 1111, 1057, 973, 704. HRMS (ESI) m/z napočteno pro $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{O}_3\text{BNaSi}$ ($\text{M}+\text{Na}$) 527,31252; naměřeno 527,31232.

***tert*-Butyl(pent-4-yn-1-yloxy)difenylsilan (56)**



Sloučenina **56** byla připravena upraveným způsobem podle literatury.⁴⁸ Do vysušené baňky pod argonovou atmosférou byl v suchém DCM (25 ml) přidán pent-4-yn-1-ol (1,00 g, 11,85 mmol) a směs byla zchlazena na 0 °C. Do směsi byl následně přidán imidazol (1,052 g, 15,46 mmol) a postupně po kapkách TBDPSCl (3,40 ml, 12,84 mmol). Reakce byla ponechána na ledové lázni a míchána po dobu 1 h. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC (5/1 hexan/ Et_2O). Poté byla reakce ukončena přidavkem vody (30 ml) a extrahována DCM (3×25ml). Organické fáze byly spojeny, vysušeny přes MgSO_4 a poté zakoncentrovány na rotační vakuové odparce. Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (1/50 → 1/10 hexan/ EtOAc) poskytla látku **56** ve formě bezbarvého oleje (3,23 g, 86 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,76–7,64 (m, 4H); 7,48–7,32 (m, 6H); 3,76 (td, $J = 6,0, 0,8$ Hz, 2H); 2,35 (td, $J = 7,2, 2,7$ Hz, 2H); 1,92 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H); 1,84–1,74 (m, 2H); 1,14–1,01 (m, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 135,72; 133,97; 129,73; 127,77; 84,40; 68,42; 62,41; 31,58; 26,98; 19,39; 15,12. Spektra se shodují s literaturou.⁴⁹

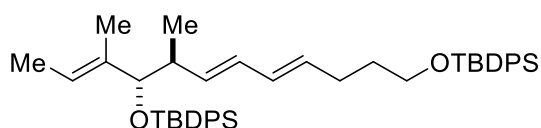
(*E*)-*tert*-Butyl((5-jodpent-4-en-1-yl)oxy)difenylsilan (57)



Do vysušené baňky bylo naváženo Schwartzovo činidlo, (2,521 g, 9,2 mmol) a poté bylo rozpuštěno v 25 ml THF. Po zchlazení směsi na teplotu 0 °C byla za stálého míchání přidána látka **57** (2,85 g, 8,85 mmol). Po ohřátí na laboratorní teplotu byla reakční směs míchána po dobu 100 min. Následně byl do směsi po kapkách přidán jód (6,769 g, 26,54 mmol) rozpuštěný v THF (20 ml) v předem vysušené baňce. Reakční směs byla poté míchána další 3 hodiny. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC (hexan/DCM 1/1). Reakce byla ukončena přidavkem vody (15 ml). Po oddělení organické fáze byla vodná fáze extrahována s Et_2O (3×15 ml), spojené organické fáze byly promyty $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (nasycený vodný roztok, 2×15 ml), vodou (15 ml) a solankou (15 ml).

Extrakt byl vysušen pomocí MgSO_4 a zakoncentrován na rotační vakuové odparce. Kolonová chromatografie odparku (gradient hexan \rightarrow 1/5 hexan/ Et_2O) poskytla látku **57** ve formě lehce narůžovělé kapaliny (3,21 g, 81 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71–7,64 (m, 4H); 7,48–7,37 (m, 6H); 6,50 (dt, $J = 14,3, 7,1$ Hz, 1H); 5,98 (dt, $J = 14,3, 1,4$ Hz, 1H), 3,67 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H); 2,19 (qd, $J = 7,3, 1,5$ Hz, 2H); 1,72–1,60 (m, 2H); 1,07 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 146,12; 135,56; 133,83; 129,64; 127,69; 74,8; 62,69; 32,41; 31,14; 26,89; 19,24. IR (KBr) ν_{max} 3419, 2959, 2926, 2890, 2857, 1431, 1108, 937, 824, 704. HRMS (ESI) m/z napočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{OI}$ ($\text{M}+\text{H}$) 451,09486; naměřeno 451,09503.

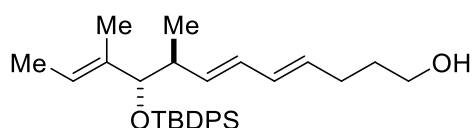
(7E,9E)-5-((E)-But-2-en-2-yl)-2,2,6,16,16-pentamethyl-3,3,15,15-tetrafenyl-4,14-dioxo-3,15-disilaheptadeca-7,9-diene (57)



V suché baňce byl rozpuštěn katalyzátor tetrakis(trifenylfosín)palladium, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, (30 mg, 0,026 mmol) a látka **57** (230 mg, 0,51 mmol)

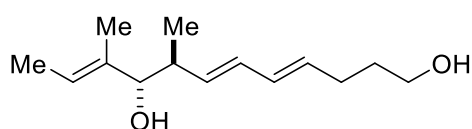
v odplyněné směsi THF/ H_2O 9/1 (10 ml). Poté byla do reakční směsi přikapána látka **55** (284 mg, 0,562 mmol) v odplyněné směsi THF/ H_2O 9/1. Reakční směs byla míchána při teplotě 30°C po dobu 17 h.. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC (hexan/toluen 1/10). Reakce byla ukončena přidavkem NH_4Cl (15 ml), poté byl přidán EtOAc (40 ml). Následně byla provedena extrakce s H_2O (3×20 ml) a solankou (2×20 ml). Extrakt byl sušen pomocí MgSO_4 a zakoncentrován na rotační vakuové odparce. Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (gradient čistý hexan \rightarrow 1/20 hexan/toluen) poskytla látku **57** ve formě lehce zakaleného bezbarvého oleje (235 mg, 65%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70–7,56 (m, 8H); 7,45–7,27 (m, 12H); 5,95–5,82 (m, 2H); 5,47 (dq, $J = 21,7, 7,0$ Hz, 1H); 5,40–5,31 (m, 1H); 5,00 (td, $J = 6,5, 2,1$ Hz, 1H); 3,74 (dd, $J = 8,3, 3,1$ Hz, 1H); 3,68 (td, $J = 6,3, 3,8$ Hz, 2H); 2,42–2,29 (m, 1H); 2,16 (p, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,64 (dq, $J = 8,1, 6,4$ Hz, 2H); 1,48 (s, 3H); 1,36 (td, $J = 6,4, 1,7$ Hz, 3H); 1,09–0,99 (m, 18H); 0,72 (dd, $J = 6,9, 3,7$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 136,44; 136,42; 136,40; 136,24; 135,96; 135,73; 134,66; 134,25; 131,71; 131,10; 130,11; 129,66; 129,36; 129,34; 127,75; 127,34; 127,32; 127,13; 122,76; 84,07; 63,52; 41,90; 32,58; 29,05; 27,29; 27,03; 19,61; 19,40; 16,70; 12,90; 11,42. IR (KBr) ν_{max} 3073, 2962, 2932, 2887, 2860, 1592, 1422, 1386, 1108, 1051, 988, 824, 740, 704. HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{46}\text{H}_{60}\text{O}_2\text{NaSi}_2$ ($\text{M}+\text{Na}$) 723,40241; naměřeno 723,40170.

(4E,6E,10E)-9-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-8,10-dimethyldodeca-4,6,10-trien-1-ol (58**)**



Do vyevakuované vialky byla přenesena látka **57** (30 mg, 0,043 mmol) v 2 ml THF. Poté byla směs schlazena na 0 °C a po kapkách byl přidán TBAF (1M roztok v THF, 0,086 ml, 0,086 mmol). Reakční směs byla míchána při teplotě 30 °C po dobu 4 dní a průběh reakce byl sledován pomocí TLC (hexan/EtOAc 2/1) Reakce byla ukončena přidavkem vody (5 ml). Poté byla směs extrahována s EtOAc (3×3 ml) a spojené organické fáze byly promyty solankou (2×3 ml). Extrakt byl sušen pomocí MgSO₄, zakoncentrován na rotační vakuové odparce. Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (10/1 hexan/EtOAc) poskytla látku **58** ve formě bezbarvého oleje (12 mg, 61 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,64–7,55 (m, 4H); 7,42–7,27 (m, 6H); 5,98–5,85 (m, 2H); 5,56–5,46 (m, 1H); 5,38 (ddd, *J* = 12,4, 8,2, 2,0 Hz, 1H); 5,04–4,95 (m, 1H); 3,74 (dd, *J* = 8,2, 4,9 Hz, 1H); 3,66 (td, *J* = 6,5, 6,0, 2,2 Hz, 2H); 2,38–2,31 (m, 1H); 2,16–2,12 (m, 2H); 1,70–1,62 (m, 2H); 1,48 (dt, *J* = 3,8, 1,2 Hz, 1H); 1,36 (dq, *J* = 6,7, 1,1 Hz, 3H); 1,02 (d, *J* = 1,2 Hz, 9H); 0,72 (dd, *J* = 6,9, 4,9 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 136,72; 136,42; 135,89; 134,65; 134,59; 131,48; 131,13; 129,91; 129,34; 127,33; 127,29; 127,15; 122,83; 84,09; 62,64; 41,86; 32,49; 31,08; 29,05; 27,27; 16,69; 12,89; 11,33. IR (KBr) ν_{max} . 3333, 2956, 2932, 2054, 1589, 1431, 1111, 1054, 988, 842, 821, 743, 701. HRMS (ESI) *m/z* vypočteno pro C₃₀H₄₂O₂NaSi (M+Na) 485,28421; naměřeno 485,28463.

(4E,6E,10E)-8,10-Dimethyldodeka-4,6,10-trien-1,9-diol (41**)**



Do vyevakuované vialky byla přenesena látka **57** (30 mg, 0,043 mmol) v 2 ml THF. Poté byla směs schlazena na 0 °C a po kapkách byl přidán TBAF (1M roztok v THF, 0,215 ml, 0,215 mmol). Reakce byla míchána při teplotě 30 °C po dobu 4 dní a průběh reakce byl sledován pomocí TLC (EtOAc/hexan 1/2) Reakce byla ukončena přidavkem vody (5 ml). Poté byla směs extrahována s EtOAc (3×3 ml) a spojené organické fáze byly promyty solankou (2×3 ml). Extrakt byl sušen pomocí MgSO₄, zakoncentrován na rotační vakuové odparce. Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (10/1 → 4/1 hexan/EtOAc) poskytla látku **41** ve formě průhledného oleje (6 mg, 63 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,20–6,00 (m, 2H); 5,65 (dt, *J* = 14,2, 7,0 Hz, 1H); 5,52–5,43 (m, 2H); 3,72 – 3,56 (m, 3H); 2,35–2,25 (m, 1H); 2,21–2,12 (m, 2H); 1,73–1,59 (m, 8H); 0,86 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 135,74; 134,54; 133,00; 132,25; 130,63;

123,67; 82,01; 62,59; 41,41; 32,31; 29,03; 17,28; 13,25; 10,70. IR (KBr) ν_{\max} 3437, 3399, 3357, 3016, 2974, 2962, 2926, 1452, 1380, 1057, 1015, 920, 830. HRMS (ESI) m/z vypočteno pro $C_{14}H_{24}O_2Na$ (M+Na) 247,16673; naměřeno 527,31232.

6. Závěr

Kýžený racemický aktinofuranonový fragment C7-C18 **39** byl připraven sedmi krokovou syntézou z komerčně dostupných látek. Fragment byl syntetizován pomocí krotylace pinakolesteru krotylboronové kyseliny **48** s tiglovým aldehydem **47**, dále byla provedena katalytická zkřížená metateze dvou alkenů (**54** a **46**). Závěrečným klíčovým krokem byl Suzukiho cross-coupling nenasyceného pinakolester boronátu **55** s jodoalkenem **57**. Hydroxylové skupiny byly během syntézy ochráněny *tert*-butyldifenylsilylovou skupinou. Vzhledem k potřebnému prozkoumání nejprve racemické formy syntézy a vyřešení různých syntetických problémů nebyly prozatím podniknuty kroky směřující k enantioselektivní syntéze aktinofuranonového fragmentu. To bude cílem další práce.

7. Poděkování

Na závěr bych ráda poděkovala svému školiteli prof. RNDr. Martinu Kotorovi CSc. za vedení práce a cenné rady jak během výzkumu, tak i během sepisování práce. Dále bych chtěla poděkovat Ing. Petrovi Koukalovi a Mgr. Evě Bednářové za zasvěcení do tajů organické syntézy, a především za trpělivost, ochotu a pomocnou ruku při práci v laboratoři. Také bych chtěla poděkovat všem členům naší laboratoře, kteří vytvořili příjemné prostředí pro práci. V neposlední řadě bych chtěla poděkovat své rodině a nejbližším za podporu a pomoc během celého studia.

8. Odkazy

- ¹ Fujiwara, K.; Tsukamoto, H.; Izumikawa, M.; Hosoya, T.; Kagaya, N.; Takagi, M.; Yamamura, H.; Hayakawa, M.; Shin-Ya, K.; Doi, T. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 114–132.
- ² Dalko, P. I. *Enantioselective organocatalysis: reactions and experimental procedures*; Wiley-VCH: Weinheim, 2007.
- ³ Denmark, S. E.; Fu, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763–2794.
- ⁴ Denmark, S. E.; Almstead, N. G. In *Modern Carbonyl Chemistry*; Otera, J., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2000**; Chapter 10.
- ⁵ Aoki, S.; Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *49*, 1783–1792.
- ⁶ Chuit, C.; Corriu, R. J. P.; Reye, C.; Young, J. C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1371–1448.
- ⁷ Denmark, S. E.; Wynn, T.; Beutner, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13405–1407.
- ⁸ Kira, M.; Sato, K.; Sakurai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4599–4602.
- ⁹ Kobayashi, S.; Nishio, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3453–3456.
- ¹⁰ Denmark, S. E.; Coe, D. M.; Pratt, N. E.; Griedel, B. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6161–6163.
- ¹¹ Iseki, K.; Kuroki, Y.; Takahashi, M.; Kishimoto, S.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *53*, 3513–3526.
- ¹² Iseki, K.; Mizuno, S.; Kuroki, Y.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2767–3770.
- ¹³ Iseki, K.; Mizuno, S.; Kuroki, Y.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *55*, 977–988.
- ¹⁴ Fujii, M.; Honda, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1992**, *29*, 931–932.
- ¹⁵ Nakajima, M.; Saito, M.; Shiro, M.; Hashimoto, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6419–6420.
- ¹⁶ Malkov, A. V.; Orsini, M.; Pernazza, D.; Muir, W. K.; Langer, V.; Meghani, P.; Kočovský, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1047–1049.
- ¹⁷ Kadlčíková, A.; Hrdina, R.; Valterová, I.; Kitora, M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1279–1283.
- ¹⁸ Ullmann, F.; Bielecki, J. *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 2174–2185.
- ¹⁹ Chodkiewicz, W.; Cadot, P. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1955**, *241*, 1055–1057.
- ²⁰ Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518–5526.

- 21 Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821–1823.
- 22 Johansson Seechurn, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062–5085.
- 23 Uenishi J.-I., Beau J.-M., Armstrong R. W., Kishi Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4756–4758.
- 24 Frank, S. A.; Chen, H.; Kunz, R. K.; Schnaderbeck, M. J.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2691–2694.
- 25 Milstein D., Stille J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636–3638.
- 26 Hatanaka Y., Hiyama T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918–920.
- 27 Scott W. J., Crisp G. T., Stille J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4630–4632.
- 28 Amatore, C.; Jutand, A.; Le Duc, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2492–2503.
- 29 Sonogashira K., Tohda Y., Hagihara N., *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470.
- 30 Glaser C., *Chem. Ber.* **1869**, *2*, 422–424.
- 31 Francais, A.; Leyva, A.; Etxebarría-Jardi, G.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 340–343.
- 32 Glaus, F.; Altmann, K.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *54*, 1937–1940.
- 33 Heck, R. F.; Nolley Jr., J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320–2322.
- 34 Fürstner, A.; Nevado, C.; Tremblay, M.; Chevrier, C.; Teplý, F.; Aïssa, C.; Waser, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5837–5842.
- 35 Ozawa, T.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2955–2958.
- 36 Manivasagan, P.; Venkatesan, J.; Sivakumar, K.; Kim, S.-K. *Microbiol. Res.* **2014**, *169*, 262–278.
- 37 Fogh, J.; Fogh, J. M.; Orfeo, T. *J. Natl. Cancer Inst.* **1977**, *59* (1), 221–226.
- 38 Versnel, M. A.; Hoogsteden, H. C.; Hagemeyer, A.; Bouts, M. J.; Kwast, T. H. V. D.; Delahaye, M.; Schaart, G.; Ramaekers, F. C. *Cancer Genet. Cytogenet.* **1989**, *42*, 115–128.
- 39 Abraham, R. T.; Weiss, A. *Nat. Rev. Immunol.* **2004**, *4*, 301–308.
- 40 Cho, J. Y.; Kwon, H. C.; Williams, P. G.; Kauffman, C. A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 425–428.
- 41 White, J. D.; Kim, T.-S.; Nambu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 103–111.
- 42 Maier, M.; Sawant, P. *Synlett* **2011**, 3002–3004.
- 43 Parham, W. E.; Anderson, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 4187–4189.

- ⁴⁴ Stendal N., *Compt. rend.*, **1933**, *196*, 1810-1812.
- ⁴⁵ Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360–11370.
- ⁴⁶ Koukal, P.; Ulč, J.; Nečas, D.; Katora, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2110–2114.
- ⁴⁷ Wang, G.; Huang, Z.; Negishi, E.-I. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3223–3226.
- ⁴⁸ Clausen, D. J.; Wan, S.; Floreancig, P. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5178–5181.
- ⁴⁹ Armbrust, K. W.; Beaver, M. G.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6941–6946.